

Année 1968 - N° 91

TITRE DE LA THÈSE

LA MALADIE DE MARCHIAFAVA-MICHELI

à propos de six observations

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 21 Juin 1968
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par

Christiane CHARRIN née COCHET

née le 15 Janvier 1940

à AIX-LES-BAINS

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1968 - N°

TITRE DE LA THÈSE

LA MALADIE DE MARCHIAFAVA-MICHELI

à propos de six observations

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon

et soutenue publiquement le 21 Juin 1968

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Christiane CHARRIN née COCHET

née le 15 Janvier 1940

à AIX-LES-BAINS

BIBLIOTHEQUE DE L'UNIVERSITE
DE LEYDE
1911

TOME II

LA MALADIE DE MARCHIAVA-MICHEL

à propos de six observations

THESE



Christian CHARNIER né COCHET

né le 12 Janvier 1901

A-1111-1111

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen Honoraire : M. H. HERMANN, Correspondant de l'Inst.

Doyen : M. J.F. CIER

Assesseurs : MM. M. LEVRAT, J. DORCHE

Conseiller Administratif : M. H. PRUVOST

Professeurs Honoraires :

MM. TRILLAT, GARIN, GATE, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET,
HERMANN, ROCHET, POLLOSSON, ENSELME, WERTHEIMER, SARROUY,
BANSSILLON, DECHAUME, LACROIX

Professeurs :

MM. J. CIBERT	Clinique urologique
P. PONTUS	Physique biologique (détaché à Beyrouth)
M. CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
F. PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
R. FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
P. CROIZAT	Clinique médicale C
P. MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
L. REVOL	Pharmacie galénique
H. PIGEAUD	Clinique obstétricale
J. BOURRET	Médecine du travail.
M. LEVRAT	Clinique médicale A
R. SOHIER	Bactériologie, Virologie, Immunologie
G. NETIEN	Botanique et Cryptogamie
P. BERTRAND	Clinique chirurgicale C
A. BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
B. DREVON	Pharmacie chimique et Pharmacologie
L. ROCHE	Médecine légale et Déontologie
J. COUDERT	Parasitologie et Pathologie exotique
P. MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie & d'Audiophonologie
L. PAUFIQUE	Clinique Ophtalmologique
H. THIERS	Clinique de Dermatologie, Syphiligraphie et Allergologie
J. BRUN	Clinique de Pneumophtisiologie

MM. J. CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
M. DARGENT	Clinique carcinologique
M. BERGER (1)	Physique nucléaire appliquée à la médecine
A. GUICHARD	Anatomie pathologique
P. GIRARD	Clinique neuro-psychiatrique et d'hygiène mentale
M. GIRARD	Clinique médicale D
M. LATARJET	Anatomie
R. PEYCELON	Clinique chirurgicale B
A. VACHON	Pathologie médicale
P. GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
J. PAPILLON	Radiologie
M. JEUNE	Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge
A. GONIN	Thérapeutique
P. MONNET	Clinique médicale infantile B
J. CHATONNET	Physiologie B
P. GUINET	Clinique endocrinologique
H. COLLET (1)	Chimie générale et pharmaceutique
A. TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
Ch. FREIDEL	Clinique stomatologique
J. MARION	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles
J. DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
L. MANSUY	Neurochirurgie
L. REVOL (1)	Hématologie
J. LECUIRE (1)	Neurochirurgie
H. LIARAS (1)	Clinique chirurgicale propédeutique
L. PERROT	Chimie
J.F. CIER	Physiologie A
J. PERRIN	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
P. GOINARD (1)	Clinique thérapeutique chirurgicale et chirurgie expérim.
P. MICHAUD	Clinique de chirurgie cardiaque
M. PONT (1)	Séméiologie médicale
J. TRAEGER	Clinique de néphrologie et maladies métaboliques
J. MATHIEU	Clinique gynécologique
G. FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie
A. BERTOYE	Clinique des maladies infectieuses
G. VIGNON	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
D. VINCENT	Biochimie appliquée
A. CIER	Pharmacodynamie
L. COLOBERT	Chimie biologique et médicale
P. MAGNIN	Physiologie et pathologie obstétricales
J. THIVOLET	Hygiène et action sanitaire et sociale
M. PLAUCHU (1)	Séméiologie et médecine générale
J. FRANCILLON	Séméiologie chirurgicale
C. GIROD	Histologie et embryologie
R. MALLEIN (1)	Chimie analytique
C. DESPIERRES (1)	Médecine générale
M. JOUVET	Pathologie générale et expérimentale
X....	Pathologie chirurgicale

(1) Professeur à titre personnel.

Professeurs sans chaire :

MM. E. ROMAN	Parasitologie
J. FEROLDI	Anatomie pathologique
R. MORET	Physique biologique
L. ODDOUX	Botanique et cryptogamie
J.P. GARIN	Parasitologie
F. TOLOT	Médecine du travail
E. PINET	Electro-radiologie
D. COLOMB	Dermatologie
R. FRANCOIS	Pédiatrie
M. COLIN	Médecine légale
F. LARBRE	Pédiatrie
J. GRAS	Chimie biologique
R. MORNEX	Médecine générale
J.O. PEYRIN	Physique biologique

Maîtres de Conférences Agrégés titulaires :

MM. R. CREYSSEL	Chimie biologique
J. GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
J. DESCOTES	Chirurgie générale
M. TOMMASI	Anatomie pathologique
P. BUFFARD	Electro-radiologie
E. LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
Fr. de MOURGUES	Stomatologie
H. NAUSSAC	Maladies infectieuses
J. REBOUILLAT	Chirurgie générale
G. ROMAGNY	Pédiatrie
J.P. DELAHAYE	Médecine générale
R. DELEUZE	Anesthésiologie
M. GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
A. MICHEL	Anesthésiologie
R. LAMBERT	Médecine générale
D. FRIES	Médecine générale
R. GILLY	Pédiatrie
J. ROBERT	Médecine générale
A. BOUCHET	Anatomie
M. BETHENOD	Pédiatrie
D. GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
J.C. KALB	Pneumo-phtisiologie
J. SOUSTELLE	Chirurgie générale
J.J. VIALA	Médecine générale
P. VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
J.A. BERTRAND	Chimie biologique
G. MARET	Chirurgie générale
J. VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie
L.C. CHOLLAT	Electro-radiologie

MM. J. FLEURETTE	Bactériologie
R. FLANDROIS	Physiologie
P. MOREL	Hématologie
H. TERMET	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
A. FREDERICH	Pharmacologie
M. DAUDET	Chirurgie infantile
J. BRUNE	Médecine générale et thérapeutique
R. LOMBARD-PLATET	Chirurgie générale
M. BOUVIER	Rhumatologie
F. FREYCON	Pédiatrie
C. LAPRAS	Neuro-chirurgie
M. PELLET	Physiologie
J. DUQUESNEL	Electro-radiologie
H. DEJOUR	Orthopédie et traumatologie
G. MOULIN	Dermato-vénérologie
M. PERRIN-FAYOLLE	Pneumo-phtisiologie
P. PALIARD	Médecine générale et thérapeutique
A. MORGON	Oto-rhino-laryngologie
M. PAUPERT-RAVAULT	Ophtalmologie
J. PASQUIER	Médecine générale et thérapeutique
J. MOTIN	Anesthésiologie
J.L. VAUZELLE	Anatomie pathologique
J.C. CZYBA	Histologie et embryologie
M. CABANAC	Physiologie
R. TOURAINE	Pneumo-phtisiologie
A. BEL	Médecine générale et thérapeutique
F. CHARVET	Gynécologie, obstétrique
M. MAYER	Cancérologie
G. BRAILLON	Anatomie et chirurgie générale
H. VILLIERS	Chirurgie générale
P. LOUISOT	Chimie biologique et chimie des explorations fonctionnelles
J. COURJON	Neuro-psychiatrie
J. LAIR	Stomatologie
Mme A. PINET	Electro-radiologie

Maîtres de Conférences agrégés stagiaires :

MM. J. FAVRE-GILLY	Hématologie
G. RIFFAT	Hygiène
M. ROLLET	Pharmacie galénique
C. BIZOLLON	Physique

Agrégés en exercice :

MM. A. NOTTER	Gynécologie obstétricale
M. DUMONT	Obstétrique
B. SCHOTT	Neuro-psychiatrie
M. DEVIC	Médecine générale

MM. R. HUGONNIER	Ophtalmologie
G. ALLEGRE	Neurochirurgie
A. GARDE	Médecine générale
R. FAYSE	Orthopédie
J. GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
A. PERRIN	Médecine générale
J. NORMAND	Médecine générale
A. MOUNIER-KUHN	Chirurgie générale
J.L. CHASSARD	Electro-radiologie
R. GARMIER	Obstétrique
P. DUMAS	Stomatologie
J. SCHNEPP	Orthopédie
G. NOEL	Médecine générale.

Examineurs de la Thèse :

- Président : M. le Professeur P. CROIZAT

- Assesseurs : MM. L. REVOL
D. GERMAIN
J. VIALA

A LA MEMOIRE DE MON PERE,

A MA MERE,

A MON MARI,

A CAROLE,

A MA FAMILLE,

A TOUS MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur Pierre CROIZAT.

Nous le remercions du grand honneur qu'il nous fait en
présidant notre Jury de Thèse.

Nous avons eu la chance de pouvoir apprécier l'étendue
de sa culture, la finesse de son enseignement et sa grande
humanité.

Qu'il veuille bien croire à notre très profonde et respec-
tueuse reconnaissance.

A NOS JUGES :

Monsieur le Professeur Louis REVOL.

Il a bien voulu nous confier ce travail et nous guider dans sa réalisation. Nous espérons ne point l'avoir trop déçu sur un sujet qui l'intéresse tout particulièrement.

Nous avons été conquise par son sens clinique, ses interrogatoires précis, ses examens méticuleux.

Nous le prions de bien vouloir trouver ici l'expression de notre sincère gratitude et de notre très respectueux attachement.

Monsieur le Professeur Agrégé D. GERMAIN.

Au cours d'un semestre passé dans son Service, nous avons apprécié l'étendue de ses connaissances, son esprit de recherche. Nous avons bénéficié de son enseignement qu'il prodigue avec tant de patience et de gentillesse.

Nous le remercions de nous avoir aidée dans l'élaboration de cette Thèse. Qu'il soit assuré de notre entier dévouement.

Monsieur le Professeur Agrégé J.J. VIALA.

Il nous a beaucoup aidée dans ce travail et nous n'avons jamais sollicité en vain son efficace assistance.

Nous sommes très heureuse de l'avoir pour juge et de pouvoir lui exprimer nos remerciements.

A Monsieur le Docteur BRIZARD,

Nous le remercions de bien avoir voulu nous confier
le dossier de l'un de ses malades.

Nous sommes heureuse aujourd'hui de pouvoir lui ex-
primer toute notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur THOMASSET,

Nous le remercions de l'intérêt qu'il a bien voulu
porter à notre travail et de ses conseils.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT :

Monsieur le Professeur WERTHEIMER,

Monsieur le Professeur DARGENT,

Monsieur le Professeur PAPILLON,

Monsieur le Docteur CHASSAGNON,

Monsieur le Professeur Agrégé GERMAIN,

Monsieur le Professeur REVOL,

Monsieur le Professeur CROIZAT,

Monsieur le Professeur Agrégé VIALA.

+++++
+
+ I N T R O D U C T I O N +
+
+++++

L'HEMOGLOBINURIE NOCTURNE PAROXYSTIQUE (HNP) est une maladie rare, se traduisant par une anémie hémolytique chronique, une leucopénie et une thrombopénie.

Le tableau clinique classique est dominé par des crises hémolytiques aiguës, celles-ci survenant pendant le sommeil et s'extériorisant par une hémoglobi-nurie. Entre les crises persiste une hémolyse modérée avec hemosidérinurie et hémoglobinémie plasmatique.

Cette maladie peut se présenter sous des aspects cliniques trompeurs, d'où l'in-térêt des tests biologiques spécifiques.

Son étude a compris plusieurs étapes. La première est purement clinique :

En 1882, STRUBLING décrit une affection qu'il isole des autres syndromes hémoly-tiques et qu'il appelle "Hémoglobinurie nocturne paroxystique" ; il signale le rythme nocturne de l'hémoglobinurie et l'attribue à la syphilis. Mais la pre-mière observation doit être attribuée à GULL en 1866 qui décrit le cas d'un malade anémique avec hémoglobinurie matinale ; il rattache ces symptômes à une hémoglobinurie à frigore.

MARCHIAFAVA, puis MICHELI, en 1928, reprennent la description de STRUBLING ; ils en font une étude clinique plus détaillée et signalent la constance de l'hémo-sidérinurie. Ces deux auteurs ont donné leur nom à la maladie.

Le mécanisme physiopathologique de l'HNP était entrevu en 1911 par HIJMANS VAN DEN BERGH. Celui-ci trouvait les globules rouges de ses malades anormaux et notait que l'hémolyse in vitro survenait en présence de CO₂ et non pas de l'air.

La seconde étape définit les critères biologiques de la maladie et tente d'ex-pliquer l'hémolyse in vitro :

HAM, en 1939, montre que le complément est indispensable à l'hémolyse.

DACIE, en 1949, montre le rôle joué par les anticorps, CROSBY, en 1959, par les facteurs de la coagulation.

C'est PILLEMER, en 1954, qui explique le mécanisme de l'hémolyse lorsqu'il décrit le système Properdine, comprenant C₃ - Magnésium-Properdine. Pourtant, YACHNIN tout récemment a montré que celle-ci pouvait survenir en présence de C₃ seul.

Le système plasmatique hémolytique de l'HNP est maintenant bien connu, mais on ignore toujours où porte l'anomalie globulaire.

Il nous a paru intéressant de reprendre les observations de la Clinique Médicale du Professeur CROIZAT et du Professeur REVOL au cours des dix dernières années. Nous y joindrons un cas suivi par le Docteur BRIZARD au Centre Hospitalier de Saint-Etienne.

Tous les examens immunohématologiques ont été pratiqués dans le laboratoire du Docteur JOUVENCEAUX au Centre de Transfusion Sanguine de Lyon.

Le Docteur THOMASSET a étudié la capacité électrique des membranes globulaires chez deux malades.

Les dosages d'Acétylcholinestérase globulaire ont été réalisés par le Professeur VINCENT à la Faculté de Médecine de Lyon, les épreuves isotopiques dans le laboratoire des isotopes de la Clinique (Pr. Ag. VIALA - M. BARBIER) et tous les autres examens hématologiques dans le laboratoire d'hématologie (Pr Ag. GERMAIN - Pr Ag. MOREL).

A la lumière de ces observations cliniques et en nous aidant des principales publications de la littérature, nous envisagerons les différents caractères cliniques et biologiques de la maladie, pour conclure avec la plupart des auteurs que l'extrême sensibilité au complément des hématies est le critère essentiel de diagnostic, quels que soient les signes cliniques et biologiques associés.

Nous ferons ensuite le point des connaissances actuelles en ce qui concerne la physiopathologie de la maladie de MARCHIAFAVA MICHELI et, dans un dernier chapitre, nous verrons les conséquences thérapeutiques qui découlent de ces données théoriques.

++++++
+
+ OBSERVATIONS CLINIQUES +
+
++++++

OBSERVATION n° 1 - B... Robert, Clinique Médicale C., obs. n° 20.564

Résumé : *Malade de 66 ans, sans antécédents pathologiques, présentant une anémie évoluant par poussées avec température, subictère, urines foncées, nécessitant de nombreuses transfusions.*

L'association avec une albiminurie et hématurie microscopique font penser à une néphrite hématurique. Un traitement corticoïde entraîne un petit diabète transitoire.

Sept ans après le début de la maladie, le test de Crosby est positif et la numération révèle une pancytopénie chronique. On ignore si celle-ci existait déjà au début de la maladie. On porte le diagnostic de maladie de Marchiafava Micheli.

On notera qu'il existait également une hypoprothrombinémie que l'on peut mettre sur le compte d'une insuffisance hépatique.

Homme de 66 ans, architecte, sans antécédents pathologiques personnels ou familiaux, hospitalisé dans le service le 7 octobre 1963 pour une anémie associée à une hémoglobinurie.

- Sa maladie semble remonter à plusieurs années :

En 1957, apparition d'asthénie avec anémie à 3.650.000. L'anémie va évoluer par poussées associées à une température, un subictère et des urines foncées franchement sanglantes depuis 1959.

En 1958, on découvre en outre une albuminurie qui fait parler de néphrite hématurique chronique, étant donné la persistance d'une hématurie microscopique.

L'UIV était normale, la PSP à 40 % en 70 minutes et la clearance de la créatinine à 100 ml/mn.

L'anémie persiste, de sorte qu'on est obligé de répéter les transfusions que le malade supporte d'ailleurs plus ou moins bien.

- En 1963, après un échec de traitement prolongé à la cortisone, on découvre une glycosurie. Le malade est HOSPITALISE DANS LE SERVICE.

- . On se trouvait en présence d'un malade pâle, subictérique, subfébrile.
- . L'examen clinique montre une rate d'un bon travers de doigt, un foie juste perceptible, le reste de l'examen est négatif.
- . L'anémie est importante : 1.300.000 (le 6.11.63).
Les globules blancs : 2.900, dont 66 % de polynucléaires.
Plaquettes : 90.000.
- . Le fer sérique est à 124 μ , valeur basse étant donné les nombreuses transfusions qu'a reçues le malade.

L'hémoglobininémie plasmatique est ++.

Le bilan d'hémolyse montre une bilirubinémie indirecte à 1 g/l, une résistance acide très diminuée, un Crosby positif :

test ++ avec G.R. malade + sérum iso groupe,

test 0 avec sérum décomplémenté.

Le test de Coombs est négatif.

Tous ces éléments font porter le diagnostic de maladie de Marchiafava Micheli.

- . Le reste du bilan biologique nous révèle une prothrombine à 58 % avec retard du TEG qui pourrait cadrer avec une petite insuffisance hépatique.

Dans les urines : une albuminurie à 3 g.

Compte d'Addis : G.R. 6.000, G.B. inférieurs à 1.000.

Urée : 0,35.

Donc, pas d'insuffisance rénale importante.

L'électrophorèse du sérum est normale,

L'électrophorèse de l'hémoglobine également.

Le malade quitte le Service après ce bilan et depuis nous n'avons aucune nouvelle de sa maladie.

OBSERVATION n° 2 - F... Marius, Clinique Médicale C., obs. n° 20.073

Résumé : Malade de 34 ans, sans antécédents pathologiques, qui a présenté pendant sept ans des crises de déglobulisation avec leuco-thrombopénie et moelle riche, épisodes d'abord contrôlés par des transfusions de G.R. lavés et de la corticothérapie.

Sept ans après le début des symptômes, apparition d'hémoglobi-nurie matinale et d'un test de Crosby positif. On porte le diag-nostic d'HNP, qui est confirmé par les autres examens biologi-ques : AChE, PAL et Radiofer.

Le malade évolue depuis cette date avec des poussées hémolyti-ques sévères nécessitant une transfusion tous les 1 à 2 mois et de la corticothérapie. Il n'a pas fait de complications throm-botiques ou infectieuses importantes jusqu'à ce jour ; la leuco-thrombopénie a régressé, probablement en réponse au traitement corticoïdes.

Homme de 34 ans, ecclésiastique, né d'une mère décédée d'endocardite infectieuse et d'un père atteint de PCE. Un oncle maternel et un frère sont décédés d'hémophy-lie.

De santé délicate, on ne relève rien de particulier dans ses antécédents patholo-giques.

Il est adressé dans le Service le 11.2.1962 alors que le diagnostic d'Hémoglobi-nurie paroxystique a déjà été porté.

Sa maladie semble remonter à l'hiver 1956 par un épisode anémique à la suite du-quel on ne pratique pas de numération formule.

Récidive au cours de l'hiver 1958, à la suite d'un refroidissement.

En février 1960, poussée de déglobulisation sévère accompagnée d'asthénie et de dyspnée d'effort pour lesquelles ont fait hospitaliser le malade à Saint-Etienne.

Une numération formule montre, le 11.1.1960 :

G.R. 2.355.000 Hb : 50 % V.G. 0,85

G.B. 2.100 PN : 18 P.E. 3 L : 76 M : 3

Plaquettes 40.000

L'examen clinique est négatif, ni foie, ni rate, ni ganglions. Pas de purpura.

Le bilan biologique montre :

- Un T.S. à 17 mn.
- Une érythroblastose médullaire à 65 % avec de nombreux macroérythroblastes et un discret arrêt de la maturation de la série granuleuse sans réticulocytose notable.
- Absence d'hyperbilirubinémie.
- Un bilan d'hémolyse normal avec, en particulier, un test de Crosby négatif, absence d'autoanticorps et d'isoanticorps sériques.

On porte alors le diagnostic probable d'insuffisance médullaire avec une réserve pour une érythrémie aiguë en raison de l'anarchie érythroblastique médullaire.

On entreprend un traitement associant transfusions isogroupes (sang complet, puis G.R. lavés en eau saline, le sang complet étant mal supporté), corticoïdes (50 mg puis 40 mg de cortancyl) et Leuco 4.

L'état s'améliore, l'anémie se répare, mais la leucopénie persiste, ainsi que la thrombopénie.

Rechute de l'anémie en avril 1960, coïncidant avec l'arrêt de la corticothérapie. Les G.R. sont à 2.640.000, Hb 30 %, avec leucopénie et thrombopénie. Un myélogramme pratiqué alors montre une érythroblastose intense avec mitoses fréquentes, présence de macroérythroblastos presque mégaloblastiques qui semblent confirmer le diagnostic d'érythrémie aiguë évoqué auparavant.

Le traitement corticoïde est repris ; en quelques mois le sang se normalise pour les trois lignées et les chiffres restent satisfaisants jusqu'en 1962. Le malade arrête tout traitement en février 1962.

Reprise du Médroil en juin, car le malade est à nouveau anémique.

En septembre 1962, apparaissent de vagues douleurs lombaires avec de temps en temps des urines troubles, qui, en octobre, sont franchement hémoglobininuriques le matin au réveil, s'éclaircissant dans la journée. On note que le malade est subictérique. Il se souvient alors avoir présenté depuis un an environ de vagues douleurs lombaires avec urines foncées le matin au réveil, mais rien de semblable au début de sa maladie.

Le bilan d'hémolyse révèle une résistance osmotique normale mais aussi une résistance acide normale et un Crosby négatif. La résistance à la chaleur est nettement diminuée et ce n'est qu'en DECEMBRE 62 que, pour la première fois :

- le test de résistance acide est ++,
- le test de Crosby est nettement positif,
- le test de Coombs négatif,
- la bilirubine indirecte : 1,7 mg.

Le malade est hospitalisé dans le Service du Professeur CROIZAT où on complète le bilan.

- En 1962
- N.F./G.R. : 3.820.000
G.B. : 6.200, PN 85 %, Plaquettes 206.000, Réticulocytes 13.000.
 - Le bilan de coagulation est normal, si ce n'est une petite hypofibrinémie à 2 g.
 - Electrophorèse du sérum normale.
 - Le fer sérique est très élevé : 274 μ , mais le malade a déjà reçu 24 transfusions.

- En 1967
- Une exploration au radiofer montre :
un temps de demi-disparition du fer très raccourci, 30 mn.
La courbe d'incorporation était normale avec, cependant, l'impression d'une cassure de la courbe d'incorporation prouvant une hémolyse précoce. Le taux d'incorporation globulaire était de 75 %.
 - Les comptages externes montrent une petite séquestration hépatosplénique et une diminution lente de l'activité médullaire due peut-être à une hémolyse intra-médullaire.
 - Le fer sérique = 116 μ .
 - Hémosidérinurie importante.
 - Activité cholinestérasique globulaire :
31,7 (N : 71) en μ g de chlorhydrate d'acétylcholine hydrolysé en 1 heure à 38°/1 mm³ de GR.
 - Charge globulaire en acétylcholinestérase :
2,9 (N = 6,3) en μ g/1 million de GR.
 - Les PAL sont légèrement diminuées : 10/400.
 - Le bilan d'hémolyse, fait étonnant, montre simplement une petite hyperbilirubinémie avec une réticulocytose à 60.000 mais le test de Crosby est négatif.
 - La recherche d'anticorps irréguliers anti érythrocytaires est négative, de même que celle des leuco et thromboagglutinines.

Depuis le diagnostic porté en 1962, l'hémoglobinurie a persisté avec poussées de déglobulisation fréquentes, nécessitant en gros une transfusion tous les deux mois avec un chiffre globulaire compris entre 2.500.000 et 3.000.000, G.B. et plaquettes normaux. Les poussées hémolytiques sont favorisées à plusieurs reprises par des épisodes grippaux et, en février 1966, par une transfusion de G.R. lavés : on associe alors aux transfusions des perfusions de Rhoméacrodex dont l'effet semble accroître la tolérance aux globules rouges.

OBSERVATION n° 3 - T... André, Clinique Médicale C., Obs. n° 18.939

Résumé : Malade de 32 ans, sans antécédents pathologiques, qui a présenté pendant cinq ans une maladie hémolytique sévère évoluant par poussées, accompagnée de température, frissons, urines rouges. Le chiffre des globules blancs et des plaquettes est toujours resté normal.

On suspectait une HNP, mais le test de Crosby est resté négatif pendant les cinq premières années d'évolution de la maladie. Sa positivité semble avoir inauguré une période plus aigüe de la maladie hémolytique.

Un traitement corticoïde au long cours ne semble pas influencer favorablement la maladie.

Malade de 32 ans, entrepreneur, sans antécédents pathologiques, qui consulte en juin 1961 pour asthénie, subictère, urines foncées, souvent précédées d'angines. Ces symptômes sont présents depuis 1958 au moins. Le malade est franchement ictérique ; l'examen clinique est négatif. On ne sent ni foie, ni rate, ni ganglions.

La N.F./G.R. 2.350.000 ; G.B. 5.400 ; PN 68 ; plaquettes 360.000.

La moelle est riche, avec érythroblastose plutôt macroblastique.

Le bilan d'hémolyse montre une résistance acide normale, un Crosby négatif, un Coombs négatif. Bilirubine indirecte 5,5 mg %.

Fer sérique 90 μ .

La sidérurie = 7.500 μ /l.

Bilan de coagulation et électrophorèse normaux.

L'hémolyse est certaine mais non étiquetée. Le malade reçoit une transfusion bien supportée. Il est mis au traitement corticoïdes.

Jusqu'en 1963, l'hémolyse va évoluer par poussées, favorisées par des épisodes grippaux et accompagnées de frissons, température et urines rouges. Le Chrome pratiqué en février 1962 montre une durée de vie moyenne de 34 jours, une demi-vie de 24 jours.

Le bilan d'hémolyse reste négatif pendant toute cette période et, en particulier, le test de Crosby ; simplement, on note l'apparition d'anticorps anti-plaquettes.

En février 1963, lors d'une poussée hémolytique semblable, les globules rouges chutent à 2.200.000 ; le test de Crosby est enfin positif. On constate que l'hémolyse est plus franche en présence du sérum du malade. Le titrage du complément est de 1/64, semblable à celui du témoin.

Jusqu'en 1967, le chiffre globulaire se maintient autour de 2.000.000/2.500.000, chiffre au-dessous duquel le malade reçoit une transfusion de globules rouges lavés. Il est au traitement corticoïdes au long cours, ce qui ne semble pas modifier le cours de sa maladie.

Il n'a pas jusqu'à ce jour présenté d'accidents thrombotiques ou infectieux graves, si ce n'est des gripes fréquentes qui, chaque fois, déclenchent des crises hémolytiques.

Il y a un an un dosage d'Acétylcholinestérase globulaire montrait une valeur très basse (25.1.67) :

. sur sang total		
cholinestérase totale	14,6	N. 51,2
globulaire	2,8	N. 34,4
plasmatique	11,2	N. 16,2

Charge globulaire en Acétylcholinestérase =

1,52 / 1 million de G.R. (N. 6,5)

- . sur globules rouges lavés
 cholinestérase globulaire = 12.

OBSERVATION n° 4 - C... Paul, Clinique Médicale C., Obs. n° 20.460

Résumé : Homme de 37 ans, sans antécédents pathologiques, dont la maladie a débuté en 1961 par une pancytopenie à moelle riche avec splénomégalie. Il existait une hyperérythroblastose médullaire, une hyperbilirubinémie libre mais le test de Crosby était négatif et il n'y avait pas d'hémoglobinurie.

Les corticoïdes et 56 transfusions n'ont entraîné aucune amélioration. Aussi, on pratique la splénectomie en avril 1964.

Deux jours après l'intervention, le test de Crosby est trouvé positif. On pose le diagnostic de maladie de Marchiafava Micheli. Les suites de la splénectomie sont bonnes et les résultats spectaculaires sur les chiffres des leucocytes et des plaquettes puisque le malade n'a pas reçu de transfusion depuis cette date. Seule une petite anémie persiste. Si l'HNP évolue toujours, elle est infraclinique.

Homme de 36 ans, boucher, né d'un père décédé d'insuffisance cardiaque et d'une mère décédée dans les suites d'une cholecystectomie pour lithiase vésiculaire.

On ne relève rien de particulier dans ses Antécédents pathologiques.

Il est hospitalisé dans le Service le 23.7.63 pour bilan d'une pancytopenie avec splénomégalie.

- . Depuis 18 mois, le malade se plaignait d'asthénie et de douleurs localisées aux membres inférieurs avec hématomes spontanés. Au cours d'un examen systématique, on avait découvert une anémie intense inférieure à 3 millions, une leuco et une thrombopénie. Il avait reçu 52 transfusions bien supportées.
- . A l'entrée, il se plaint essentiellement d'asthénie. On ne note pas de subictère.
- . L'examen clinique ne montre ni gros foie ni adénopathies, mais la rate déborde d'un bon travers de doigt.
- . Bilan hématologique : 24.7.63

NF : GR 4.160.000 VG 0,97
GB 3.200 PN 57 %
Plaquettes 53.000

. Aucune complication n'est apparue dans les suites opératoires, sauf un épisode fébrile le 12ème jour qui a cédé à l'ACTH.

. La numération formule du 16.4.64 donne :

GR 3.440.000
GB 16.100 PN 85 %
Plaquettes 212.000

. Mais le bilan d'hémolysè pratiqué 48 h après l'intervention montre pour la première fois un test de Crosby indiscutablement positif, plus nettement en isosérum qu'en autosérum. On ne trouve toujours pas d'hémoglobinurie. On pose le diagnostic de Maladie de Marchiafava Micheli.

Depuis cette date, le malade va bien ; il conserve une légère anémie, mais les chiffres des globules blancs et des plaquettes sont restés normaux. Aucune transfusion n'a été nécessaire. Il a signalé à plusieurs reprises des douleurs des membres inférieurs à type de crampes, mais jamais d'ictère ni d'hémoglobinurie.

OBSERVATION n° 5 - D... Anne-Marie, Clinique Médicale C., Obs. n° 21.280

Résumé : Jeune fille de 20 ans, sans antécédents pathologiques dont la maladie a débuté en 1962 par des gastralgies, douleurs abdominales suivies d'anémie et de subictère ; 3 ans plus tard, découverte d'une pancytopenie.

Le bilan pratiqué à cette date révèle une hémolyse et une hyposidérémie, un Crosby négatif.

En septembre 1965 apparaît une hémoglobinurie nocturne avec hémosidérinurie et réticulocytose (70.000). Le Crosby est trouvé positif.

La maladie évolue alors de façon sévère avec épisodes de douleurs abdominales violentes. La leuco et la thrombopénie persistent, l'hémolyse intense nécessite plusieurs transfusions. La splénectomie donne de bons résultats sur l'hématopoïèse, mais la malade décède dans les suites de l'intervention de complications thrombotiques et infectieuses.

Jeune fille de 20 ans, secrétaire, quatrième d'une famille de quatre, tous en bonne santé, adressée dans le Service pour insuffisance médullaire le 15 juin 1965.

On ne trouve rien dans ses antécédents, sauf des gastralgies 4 ans auparavant : le bilan pratiqué alors avait fait découvrir une anémie à 3.500.000 et la malade n'avait pas fait pousser plus loin les investigations. Depuis quelques mois, l'entourage avait constaté qu'elle était subictérique par moments.

Elle est hospitalisée le 15 juin 1965 pour une pancytopenie. Elle se présentait à l'entrée avec :

- un état général médiocre avec vertiges, dyspnée d'effort, pâleur sans subictère et un purpura.
- L'examen clinique était négatif, ni foie, ni ganglions, ni rate perceptibles. La rate étant simplement un peu hypertrophiée sur la radiographie.
- La numération formule (15.6.1965)

G.R. 2.160.000

Hb 48 %

G.B. 2.700

PN 85.000

Réticulocytes 47.000

- Le myélogramme était très riche, avec 33 % d'érythroblastes. La biopsie médullaire montre en outre de nombreux éléments jeunes myéloblastiques comme s'il existait un arrêt de maturation de ces éléments.
- Le bilan d'hémolyse entièrement négatif sans hyperbilirubinémie, tests de Coombs et Crosby négatifs. On notait simplement une Hb alcalino résistante à la limite supérieure de la normale.
- Bilan de coagulation normal.
- Fer sérique bas à 63 γ . Le reste des investigations biologiques ne montrait rien.

On pense à une hémolyse avec hypersplénisme dont on attend la confirmation par des épreuves au chrome et fer radioactifs. Ceux-ci sont pratiqués en juillet 66 :

L'incorporation globulaire du chrome 51 montre une durée de vie très raccourcie avec $T_{1/2} = 7$ jours et une séquestration splénique importante.

L'épreuve au Fer 59 donne des résultats qui traduisent une hyperactivité médullaire sans aspect de double population, mais ne cadrant absolument pas avec le diagnostic un moment envisagé d'insuffisance médullaire.

Temps de demi-disparition du fer plasmatique : 27 minutes.

Renouvellement du fer plasmatique 2,55 mg/100.

Incorporation globulaire : 79 %.

Le fer sérique est à 86 γ au moment de l'épreuve.

La malade est alors améliorée par plusieurs transfusions bien supportées et la corticothérapie. Elle repart chez elle.

En septembre, une recherche d'hémosidérinurie positive fait penser à une HNP et le test de Crosby apparaît pour la première fois positif. La bilirubine libre = 0,7 mg ‰ , les réticulocytes 70.000. Pour la première fois, la malade constate l'apparition d'urines rouges le matin au réveil.

Le diagnostic est alors établi.

Evolution : La malade est maintenue à un chiffre globulaire autour de 2 millions avec une transfusion de globules rouges lavés tous les 2 mois environ. Les globules blancs et les plaquettes restent bas, leur chiffre semble peu influencé par le traitement corticoïde.

Elle présente au cours de l'hiver 1965-1966 plusieurs épisodes fébriles avec douleurs abdominales diffuses sans contractures, ni selles diarrhéiques, pour lesquelles on discute un purpura abdominal en raison de la thrombopénie à 20.000. Il semble que le Solupred influence favorablement ces épisodes douloureux.

Devant la pancytopénie persistante et les résultats du chrome qui montrent une hyperfixation splénique, on décide la splénectomie. Celle-ci est pratiquée le 24 mars 1966. L'intervention a lieu dans de bonnes conditions, elle est suivie d'une remontée spectaculaire des plaquettes, qui passent de 90.000 à 150.000 et des globules blancs qui passent de 4.600 à 12.000 en 48 heures.

Mais 8 jours après l'intervention apparaît une température élevée oscillante, avec douleurs thoraciques violentes de la base gauche, objectivées par une image radiologique qui fait penser à un infarctus et des douleurs abdominales. La malade est améliorée par antibiotiques, solumédrol et anticoagulants (Tromexane).

Tout semblait rentrer dans l'ordre. Les chiffres des globules blancs et des plaquettes se maintenaient quand, un mois plus tard, on voit réapparaître l'infarctus pulmonaire gauche, puis droit, avec pleurésie purulente à pyocyanique et staphylocoque anaérobie. Des troubles neurologiques d'abord localisés au membre supérieur gauche surviennent avec un état de mal convulsif, puis coma, troubles respiratoires et la malade décède en juin 1966 d'embols infectieux multiples.

OBSERVATION n° 6 - M... Hélène, Clinique Médicale C., Obs. n° 21.628

Résumé : Malade de 66 ans, aux antécédents pathologiques chargés : cholécystectomie pour lithiase vésiculaire, puis douleurs abdominales, infections urinaires à répétition, dont la maladie débute en octobre 1965 par une asthénie avec dyspnée et subictère.

Quatre mois plus tard, on découvre une pancytopénie avec une moelle riche et, lors d'un bilan d'hémolyse, un Crosby positif. L'hémoglobininurie apparaît pour la première fois en juin 1966, elle n'a pas de caractère nocturne. Le diagnostic d'HNP est posé avec certitude.

La maladie évolue de façon sévère, dominée par l'hémolyse, les complications infectieuses et les thromboses des membres, pulmonaires et très probablement mésentériques. La maladie n'est pas influencée par la corticothérapie ni les antivitaminés K et les transfusions de globules lavés sont nécessaires chaque mois. Parallèlement évolue une insuffisance cardiaque avec défaillance droite plus ou moins bien équilibrée par les digitaliques.

Femme de 66 ans, sans profession, hospitalisée le 23 février 1966 pour bilan d'une pancytopénie. Ses antécédents pathologiques sont chargés.

- Rien au point de vue gynécologique, une grossesse normale à 25 ans.
- Mais à 20 ans, une crise de R.A.A. qui guérit sans séquelles.
- A 36 ans, des crises de coliques hépatiques font pratiquer une cholécystectomie (1944), puis, plus tard, des crises cholédociennes, une anastomose cholédoco-duodénale (1946). Depuis cette date, la malade reste une patraque avec des épisodes fréquents de douleurs abdominales accompagnées de diarrhées.
- Depuis 1950, elle a présenté plusieurs crises de coliques néphrétiques gauches compliquées de pyurie et d'albuminurie.
- Enfin, depuis 3 ans, elle est traitée pour une arythmie complète sans signes d'insuffisance cardiaque.
- Au cours de l'été 1965, la malade constate l'installation progressive d'une asthénie avec subictère, puis d'une dyspnée d'effort sans autres

troubles de l'état général, qui, en décembre, à l'occasion d'une crise de pyélonéphrite gauche incite son médecin à faire pratiquer une numération formule, le 2 décembre 1965 :

G.R. 3.150.000
G.B. 4.660 avec 33 % de PN.

La malade reçoit un traitement de vitamine B.12 sans résultats, puisque le 28 janvier 1966 :

les globules rouges sont toujours bas : 2.870.000
les globules blancs : 3.200
plaquettes : 36.000
valeur globulaire : 1,09.

Le myélogramme n'ajoute aucun argument en faveur d'un Biermer traité : la moelle est hyperactive avec forte érythroblastose.

La malade est alors hospitalisée le 23 février 1966.

L'état clinique est inchangé, l'examen nous montre un subictère, le foie et la rate ne sont pas perçus.
Le chimisme gastrique est normal.

Mais le bilan d'hémolyse du 24 février fait envisager le diagnostic d'HNP :

- les réticulocytes sont à 20.000 (N.10 - 25.000),
- la bilirubine non conjuguée 2 mg,5,
- le test de Coombs est négatif,
- les résistances des hématies sont normales,
- mais le test de Crosby est positif avec un sérum normal non décomplémenté.

La malade est mise à la corticothérapie, 4 comprimés de cortancyl par jour, puis en mai, à la suite d'un épisode d'oblitération artérielle du membre inférieur droit, aux antivitamines K.

Sous ce traitement, la malade présente en juin un premier épisode d'hémoglobi-
nurie qui dure 4 jours avec douleurs épigastriques, température à 38°, ictère.
L'hémoglobinurie n'est pas à caractère nocturne, les selles sont normales.

Il semble bien s'agir d'une crise d'HNP et non d'une crise cholédocienne :

- . Les test hépatiques sont perturbés : H ++
ML 1,3
F ++
RC +.

- . Dans les urines : sels biliaires 0
pigments 0
hémoglobininurie +.
- . Le Crosby est à nouveau positif avec réticulocytes 41.000, hémossidérinurie
hémoglobininémie plasmatique ++++.
- . La numération formule (21.6.66) :

G.R.	2.660.000
G.B.	3.500
Pl	20.000
PN	66

Le diagnostic d'HPN à forme pancytopénique est posé.

On complète le bilan

- . par une électrophorèse du sérum (22.6.66) : petite hyper bêta globulinémie.
- . par une immuno électrophorèse du sérum : normale,
- . l'albuminurie est élevée, 6 g °/° et présence de pus,
- . par le bilan de coagulation : normal.

La malade reçoit 2 litres de globules rouges lavés, qu'elle supporte bien. On continue la corticothérapie aux mêmes doses ainsi que le tromexane et, pour traiter une petite insuffisance cardiaque récente, de la Cédilanide (3 comprimés par jour).

En Août 1966, une nouvelle poussée d'hémoglobininurie nécessite 500 cc de globules rouges lavés, puis une seconde un mois plus tard : on décide alors d'arrêter la corticothérapie devant son inefficacité à combattre l'hémolyse, le chiffre des globules blancs est plus élevé : 6.200 dont 53 % PN. Les plaquettes sont redevenues normales, supérieures à 200.000.

Depuis cette date, la maladie hémolytique évolue de façon sévère. L'anémie, qui se maintient autour de 2 millions, a nécessité jusqu'à ce jour une transfusion de 500 à 1.000 cc de globules rouges lavés tous les un à deux mois. Les transfusions sont toujours suivies, pendant quelques jours, d'hémoglobininurie et d'une recrudescence de l'hémolyse ; la preuve en est apportée par une augmentation de l'hémoglobininémie après transfusion. Craignant que l'hémolyse ne vienne du pH acide de l'A.C.D. dans laquelle sont suspendus les globules, on essaie les globules rouges lavés et tamponnés : l'hémoglobininurie post-transfusionnelle est moins élevée.

Par contre, un essai de transfusion sous corticothérapie à haute dose donne peu de résultats.

Jusqu'à ce jour, c'est-à-dire en 22 mois d'évolution, la malade a reçu 18 transfusions de 500 cc en moyenne. Un essai de Desferal en décembre 1966 pour combattre une hémochromatose post-transfusionnelle a été inefficace. En décembre 1967, des recherches de leuco et thromboagglutinine sont pour la première fois positives, mais les anticorps irréguliers anti érythrocytaires sont toujours absents. La malade a présenté plusieurs réactions fébriles aux transfusions.

La corticothérapie discontinuée a eu un heureux effet sur les plaquettes puisqu'elles sont revenues à un chiffre normal 3 mois après le début de la maladie, mais les globules blancs sont toujours bas, oscillant entre 2.400 et 3.400/mm³ avec moins de 40 % de PN.

Les complications se sont greffées sur cette hémolyse au long cours souvent causant la déglobulisation.

- Les épisodes de douleurs abdominales diffuses avec nausées, diarrhées se sont reproduits presque à chaque poussée, faisant discuter l'origine cholédocienne ou les microthromboses mésentériques fréquentes dans le Marchiafava.
- En octobre 1966, une poussée douloureuse s'accompagne de défaillance cardiaque droite avec foie de 3 travers de doigt, cyanose, reflux hépato-jugulaire, oedème des membres inférieurs qui s'explique par un arrêt d'un traitement toni-cardiaque au long cours.

Tout rentre dans l'ordre avec la reprise du traitement digitalique.

- Un an plus tard, en octobre 1967, même épisode avec gros foie et ascite : une radiographie gastrique montre sur plusieurs clichés une encoche de la grosse tubérosité, qui pourrait être causée par une compression extrinsèque. La scintigraphie hépatique montre une hépatomégalie considérable avec souffrance diffuse du parenchyme hépatique. On pense que l'image gastrique est due à un refoulement par l'hépatomégalie. Parallèlement, apparaissent des douleurs de membres inférieurs avec pouls périphériques conservés que l'on met sur le compte de poussées artéritiques.
- En mai 1967, au cours d'une poussée infectieuse pulmonaire, on découvre un épanchement pleural droit avec gros foie. La ponction ramène un liquide séro-fibrineux clair dont la bactériologie est négative, mais la cytologie montre de nombreuses hématies, 7 % de polynucléaires, 70 % de lymphocytes et 23 % de cellules (6-5-67).

On diagnostique un infarctus pulmonaire. Après plusieurs ponctions, l'épanchement se résorbe en partie. Il faut signaler que, 4 mois auparavant, le tromexane avait été arrêté.

- Enfin, on se souvient que l'anémie fut découverte au cours d'une poussée de pyélonéphrite.

Au cours de l'évolution, le bilan de l'HNP fut complété :

- Les PAL (18.5.67) : 30/400, normales.

Elles furent pratiquées au cours de l'infarctus pulmonaire droit, lorsque le chiffre des globules blancs était sensiblement normal.

- Fer sérique, en octobre 66 : 144 μ g mais après plusieurs transfusions.
- AChE globulaires (19.12.66) :

sur sang total		
chol. totale	21,4	N. 51,2
chol. globulaire	9,2	N. 34,4
chol. plasmatique	12,2	N. 16,2.

La charge globulaire en AChE (chiffre rapporté à 1 million d'hématies) est de 6,1 (N. 6,5) pour une numération de 1.500.000 G.R.

- Dosage sur G.R. lavés : 60.

En conclusion, les globules rouges de cette malade ont une activité cholinestérasique normale. Par contre, l'AChE plasmatique est considérablement abaissée.

- Les études de la durée de vie globulaire par le radio-chrome en auto transfusion concluaient :

en mai 1967, la demi-vie est de 21 jours donc légèrement diminuée. La courbe ne montrait pas d'image de double population : les comptages externes, pas de séquestration splénique.

en mars 1968, la demi-vie était de 19 jours et demi.

- L'exploration au radio fer, en janvier 1967, montrait une disparition du fer plasmatique normale, 72 mn. Une incorporation globulaire de 55 %. Ce taux n'est pas significatif de la réincorporation globulaire totale car il existe une cassure de la courbe le 3ème jour en faveur d'une hémolyse précoce. Le fer sérique au moment de l'épreuve était à 133 μ g.

	SEXE AGE	ANTECEDENTS	Durée des symptômes avant le Dg	MODE DE DEBUT	RATE	EXAMENS AU MOMENT DU DIAGNOSTIC			
						GR/mm3	GB/mm3	Plaquettes/ mm3	Réticul
1 B...	66 ♂	0	7 ans	anémie hématurie albuminurie	+	1.300.000	2.900	90.000	
2 F...	34 ♂	0	6 ans	pancytopénie	0	3.820.000	6.200	206.000	13.0
3 T...	32 ♂	0	6 ans	ictère crise d'hémoglo- binurie paroxyst	0	2.200.000	6.900	355.000	
4 C...	37 ♂	0	3 ans	purpura pancytopénie	++	3.440.000	16.000	212.000	
5 D...	20 ♀	gastralgies	4 ans	douleurs abdo- minales pancytopénie	+ -	3.480.000	5.000	170.000	70.0
6 M...	66 ♀	R.A.A. Coliques Hépat. Crises cholédo- ciennes Douleurs abdo- minales	8-10 mois	Douleurs abdo- minales Pyélonéphrite Pancytopénie	0	2.660.000	3.500	20.000	20.0

		E V O L U T I O N					TRANSFUSIONS GR LAVES	
us ♂	Bilirubine libre %	durée	GR	GB	Plaq.	Complications	fréquence	réaction
	1 g	?	?					
s sfus.)	1,7 mg	5 ans ..	3.000.000	N	N	Grippes	60 jours	++
	1,4 g	5 ans ..	2.250.000	N	N	Grippes	3-6 mois	0
s sfus.)	1,6 mg	5 ans	3.500.000	un peu ↗	N		0 après splénect.	0
	0,7 mg	+ 10 mois	2.750.000	↗	↘	Douleurs abdominales (SPLENECTOMIE) infarctus pulmonaire embolies cérébrales	2 mois	0
s sfus.)	2,5 mg	3 ans ..	2.500.000	↗	N	Douleurs abdominales Douleurs des membres inférieurs Infarctus pulmonaire Pyélonéphrite	2 mois	+++

	Test de Ham	Test de Crosby	Test de Coombs	AChE	PAL	Radiofer	Radiochrome en autotransfusion	
							T 1/2	séquestration
....	+	+	0					
....	+		0	31 2,9	10/400	T = 30 mn 75 % hémolyse précoce Ren. T 2,8 <i>mg</i>		tole.rate
....	+	+	0	2,6 1,52			24 jours	
....	+	+	0				14 jours	
....	+	+	0			T = 27 mn 78 % Ren. t 2,55 <i>mg</i>	7 jours	rate
....	+	+	0	5,2 6,1	30/400	T = 72 mn 55 % hémolyse précoce le 3ème jour Ren. t 1,21 <i>mg</i>	21 jours	0
eurs males	0	0	0	sang total 34 ct > 6,3-6,5 charge globul.	30/400	T = 70-120 mn Ren. t 0,5-1,1 <i>mg</i>	26-30 jours	0

GENDE

hE : Acétylcholinesterase érythrocytaire.
 L : Phosphatases alcalines leucocytaires.
 fer : temps de demi disparition du fer injecté en minutes.
 n.t : Renouvellement du fer plasmatique en *mg*/100 ml de sang/j.
 corporation % : taux maximum d'incorporation globulaire du fer.
 1/2 chrome : demi durée de vie des hématies marquées par le chrome radioactif.

+++++
+
+ ETUDE CLINIQUE et DIAGNOSTIC +
+
+++++

Circonstances étiologiques

L'HNP touche les deux sexes sans différence pour le sexe masculin ou féminin.

C'est une maladie de l'adulte jeune, de 30 à 40 ans, mais on peut la rencontrer aux deux extrémités de la vie. Elle est cependant très rare chez le jeune enfant, on la rencontre plus facilement chez le vieillard ; nous-même décrivons un cas chez une femme de 66 ans.

C'est vraisemblablement une maladie acquise, sans déterminisme génétique : on n'a jamais décrit de cas familiaux.

C'est une maladie rare ; CROSBY (1953) pense qu'on en observe 1 cas pour 500.000 sujets. DACIE la croit un peu plus fréquente.

Le diagnostic est facile dans la forme clinique typique, mais il existe de nombreuses formes symptomatiques dans lesquelles un diagnostic différentiel se pose et c'est alors le biologiste qui affirme l'HNP.

I.- ETUDE CLINIQUE DE LA FORME CLASSIQUE

La maladie consiste en la survenue inopinée d'hémoglobinurie lors de la première miction matinale avec disparition de ce phénomène pendant la journée, chez un malade sain jusque-là ou déjà anémique : il s'agit rarement d'une grande crise hémolytique avec température, frissons, douleurs lombaires et collapsus.

Le plus souvent, c'est une crise hémolytique d'intensité moyenne, avec douleurs lombaires, arthralgies, petit clocher fébrile ou bien c'est l'accentuation d'une anémie chronique non étiquetée, avec constatation d'urines rouges matinales :

La caractérisation de l'hémoglobine urinaire confirme le diagnostic.

La crise peut survenir spontanément, l'hémoglobinurie semble déclenchée par le sommeil ; mais fréquemment, son caractère nocturne est absent.

Comme causes déclenchantes, on invoquera :

- . un effort musculaire ("parcours du combattant" de GRAILLY, 1958).
- . un épisode infectieux, grippe, infection urinaire, rougeole chez l'enfant.
- . elle apparaîtra quelquefois dans les suites d'une vaccination, d'une intervention chirurgicale, une splénectomie ou bien, chez la femme, lors de la menstruation.
- . Enfin, la première crise peut être précédée plus ou moins longtemps de douleurs abdominales diffuses ou pseudo-appendiculaires.

L'examen clinique :

Il nous montre un malade pâle, subictérique. Dans 50 % des cas ou moins, suivant les auteurs, la rate est hypertrophiée, mais le foie n'est habituellement pas perçu. Le reste de l'examen clinique est négatif. Une leucopénie et une thrombopénie sont presque toujours associées. La réticulocytose est moyennement élevée, moins que ne le ferait penser l'intensité de l'anémie. Les tests biologiques spécifiques confirment le diagnostic.

La maladie évolue de façon variable suivant les sujets, tant par la fréquence que par l'intensité des crises.

La guérison est rare ; nous-même ne l'avons jamais observée, sauf peut-être dans le cas n° 4, mais nous n'en avons jamais eu la confirmation biologique.

WAGLEY et RUMSFELD (1958) décrivent une malade qui allait bien cliniquement 22 ans après le début de sa maladie, mais dont les tests biologiques étaient toujours perturbés. Plus rarement, la guérison est clinique et biologique : DACIE décrit ainsi deux malades, mais il pense que cette éventualité est exceptionnelle.

Quelquefois, l'hémolyse est si intense qu'elle nécessite des transfusions répétées. Dans de tels cas, l'HNP représente une affection grave tant par le danger de déglobulisation que par la survenue de complications.

Le plus souvent, il s'agit d'une maladie d'intensité moyenne, possédant tous les signes d'une hémolyse chronique et dont les crises sont favorisées par une des causes citées ci-dessus. Le pronostic dépend alors de la survenue de complications.

La durée moyenne d'évolution s'étend sur 5 ou 6 ans faisant de l'HNP une affection dont le pronostic est grave.

Plus que les crises hémolytiques, les complications sont cause de mort dans la maladie de Marchiafava-Micheli.

LES THROMBOSES

en particulier, peuvent causer l'issue fatale ; DACIE, sur 9 sujets morts au cours d'HNP, en attribue 5 à des thromboses veineuses (1963). Sur nos 6 cas, 2 ont présenté des complications thrombotiques fréquentes au cours de leur maladie, notre malade n° 5 étant décédée de thrombose cérébrale et pulmonaire qui, il est vrai, succédait à une splénectomie.

Les thromboses se localisent parfois aux extrémités, les veines des membres par exemple. On en a même observé dans les vaisseaux hémorroïdaires et la veine dorsale de la verge.

- Les thromboses portales et cérébrales :

Elles sont plus graves.

Fréquemment, les malades se plaignent de douleurs abdominales, de céphalées qui sont dues à des micro-thromboses localisées et se résolvent spontanément. La plupart du temps, le pronostic de ces thromboses est bon.

Les douleurs s'estompent en quelques heures ou quelques jours. Quelquefois, aux céphalées succède une hémiplégie, puis la mort. L'extension des lésions abdominales peut entraîner une hypertension portale avec ascite : notre malade n° 6 a présenté un pareil tableau qu'on serait tenté de rattacher à l'HNP à moins qu'il ne s'agisse des conséquences d'une poussée d'insuffisance cardiaque.

On a décrit des gangrènes intestinales par thromboses mésentériques. Pour CROSBY, les malades présentant des thromboses des membres font rarement des complications intestinales et cérébrales : c'est pourtant le cas de notre malade n° 6 qui associe thromboses intestinales avec douleurs des autres membres inférieurs.

- Des thromboses coronaires

sont décrites également, mais elles sont rares.

- Des thromboses rénales et spléniques

sont exceptionnelles.

- Des complications cérébrales, autres qu'une hémiplégie, peuvent survenir : dans la littérature sont décrits 3 cas de crises convulsives.

Nous-même avons observé chez notre malade n° 5, à la suite de la splénectomie,

des thromboses pulmonaires et probablement cérébrales, celles-ci s'étant manifestées par des crises convulsives suivies de coma.

A l'autopsie de tels malades, il est intéressant de noter que les thromboses intéressent non seulement l'encéphale mais qu'elles sont étendues à de nombreux autres points de l'organisme.

- Enfin, les ulcères chroniques des membres sont rares dans l'HNP contrairement aux anémies hémolytiques congénitales.

LES INFECTIONS

sont également fréquentes dans l'HNP.

Avant les sulfamides et les antibiotiques, leur pronostic était grave, d'autant plus qu'elles déclenchent presque toujours une crise hémolytique.

Dans la littérature sont rapportés des cas de tuberculose et de mort par suite d'infections respiratoires et urinaires. Nous-même avons constaté leur haute fréquence chez nos malades. Dans le cas n° 6, la maladie fut suspectée à la suite d'une pyélonéphrite ; le cas n° 1 fut traité longtemps pour une néphrite hématurique chronique avec albuminurie, mais dont tous les tests fonctionnels rénaux étaient normaux. Il aurait été intéressant chez lui de rechercher une hémossidérinurie chronique, car l'HNP s'est extériorisée 8 ans après le début.

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, l'insuffisance rénale est rare dans l'HNP : le parenchyme rénal est vite surchargé d'Hb, surtout au niveau de l'épithélium des tubes, leur desquamation entraîne l'hémossidérinurie. Mais, même après des années de sidérose rénale, la fonction rénale reste normale. Lorsqu'une insuffisance rénale apparaît, c'est toujours à la suite d'épisodes de pyélonéphrite répétés. Chez tous nos malades, les infections respiratoires sont fréquentes et occasionnent les poussées hémolytiques. Il s'agit, le plus souvent, d'épisodes grippaux mais, chez 2 malades, nous avons observé des infarctus pulmonaires suivis d'épanchements pleuraux secondairement surinfectés. CROSBY (1953) signale que les angines agranulocytaires peuvent se voir dans l'HNP: Pour lui, elles ne sont pas dues à la leucopénie, mais aux crises arégénératives médullaires. On n'en rencontre jamais dans les sphérocytoses héréditaires et les autres anémies hémolytiques chroniques. Dans l'HNP, les globules blancs anormaux inaptes aux défenses seraient produits en grande quantité lorsque l'activité médullaire reprend.

APLASIES MEDULLAIRES

Pour les auteurs, les APLASIES MEDULLAIRES transitoires sont une complication

fréquente de l'HNP, nous n'en avons jamais rencontré chez nos malades.

L'hémolyse chronique entraîne un épuisement médullaire avec arrêt brutal de l'hématopoïèse. CROSBY décrit un tel cas chez une malade : sa moelle était devenue désertique, réduite à quelques cellules réticulaires ; des lésions buccales, abcès multiples, une pneumonie sont apparus. La leucothrombopénie était intense, mais l'hémolyse modérée. En 15 jours, on a vu remonter les polynucléaires dans le sang périphérique, mais ceux-ci ont été présents 48 heures avant dans le pus d'abcès, ce qui indiquerait que ces polynucléaires étaient utilisés dès leur formation. Lorsque surviennent des septicémies au cours des crises, elles sont gravissimes et les malades peuvent mourir malgré les antibiotiques. Quand l'hématopoïèse reprend, on est frappé par la fréquence des thromboses. Il est possible que, parmi les érythrocytes remis en circulation, beaucoup soient pathologiques et détruits, libérant aussi les substances thromboplastiques, cause des thromboses.

LITHIASES VESICULAIRES

Des lithiases vésiculaires, le plus souvent pigmentaires, sont observées au cours de l'évolution de l'HNP comme dans toutes les hémolyses chroniques.

STATS (1948) rapporte que, sur 8 malades, 5 avaient présenté une lithiase vésiculaire et certains mêmes avaient subi des interventions pour cholécystite.

Notre cas n° 6, 20 ans avant la première crise d'hémoglobininurie paroxystique, avait été cholécystectomisé à la suite de coliques hépatiques, des crises cholédoniennes étaient apparues ensuite, nécessitant une anastomose cholédocoduodénale. Chez cette malade, on peut discuter une association fortuite entre une lithiase vésiculaire et une maladie de Marchiafava Micheli apparue 20 ans après, ou bien d'emblée la malade souffrait d'HNP avec hémolyse chronique minime infra clinique, se compliquant de lithiase pigmentaire. Il est difficile de trancher entre ces deux possibilités car on ne possède aucune précision sur les calculs et l'intervention pratiquée en 1944.

HEMOLYSE POST-TRANSFUSIONNELLE

Enfin, l'hémolyse post-transfusionnelle peut être considérée comme une complication de l'HNP. Le plasma du donneur est riche en properdine et anticorps. Il entraîne l'hémolyse des globules malades. Il faudra laver les globules du donneur au moins trois fois pour que ceux-ci soient dépourvus de tout revêtement globulinique. Les accidents hémolytiques post-transfusionnels s'accompagnent habituellement de température, frissons et douleurs lombaires. En période de rémission, le malade peut très bien supporter les globules rouges non lavés.

Il faut signaler, pour clore le chapitre, un phénomène caractéristique de l'HNP :

Malgré les transfusions répétées que reçoivent les malades, il n'y a pas d'hyper-sidérémie importante ni hémochromatose. Au contraire, les dépôts de fer dans le foie et la rate sont anormalement bas. Pour CROSBY, de grosses quantités d'hémoglobine sont détruites, chaque jour, au niveau du rein dès que l'hémoglobinémie dépasse 130 mg %₁₀₀. La fraction protéique rejoint le métabolisme protéique de l'organisme, parfois elle passe dans les urines, expliquant les épisodes de protéinurie transitoire. La fraction porphyrinique rejoint le courant sanguin sous forme de bilirubine non conjuguée. Quant au pigment ferrique, il est capté par les cellules de l'épithélium tubulaire, une partie de cet épithélium desquame et passe dans les urines. Le fer y est décelé par la coloration au bleu de Prusse, sous forme de grains d'hémosidérine.

Une grande partie du fer est remise en circulation et rejoint le pool ferrique de l'organisme.

Au moment des crises d'hémoglobinurie, 50 mg de fer sont perdus pour 15 grammes d'hémoglobine. Une partie rejoint le cycle du fer dans l'organisme et la moelle pour être réincorporée à l'hémoglobine. Les pertes du pool ferrique sont remplacées à partir de l'alimentation et des dépôts dans des organes comme le foie et la rate. Seul le rein est surchargé en fer car l'hémoglobine est détruite à ce niveau de façon préférentielle et le rein peut difficilement renvoyer tout le fer métabolisé au pool ferrique. Le parenchyme rénal est vite surchargé d'hémosidérine, mais ce n'est pas un fait spécifique de l'HNP : on le retrouve dans d'autres hémolyses chroniques.

II.- ETUDE BIOLOGIQUE

C'est l'étape essentielle dans le diagnostic de la maladie. Certains tests sont spécifiques et permettent d'affirmer l'HNP, d'autres permettent de la suspecter.

Quels examens est-on amené à pratiquer devant un malade qui présente un des aspects cliniques décrits précédemment ?

A) EXAMENS HEMATOLOGIQUES DE ROUTINE

Dans le sang périphérique :

- La numération globulaire montre une anémie intense au moment des crises, plus modérée entre les crises. Cette anémie est habituellement normochrome, quelquefois hyper ou hypochrome avec anisocytose.
- La réticulocytose est élevée, mais elle peut être normale ou même abaissée. Elle est généralement inférieure à ce que pourrait faire prévoir l'intensité de l'anémie car elle est le reflet de l'insuffisance médullaire et de l'hémolyse précoce intramédullaire.

Tous nos malades étaient anémiques au moment de leur première crise d'hémoglobinurie, leur chiffre s'étalant entre 1.300.000 et 3.800.000 Globules Rouges, avec chez tous des réticulocytes assez bas. L'un d'eux pour 2.350.000 hématies possédait 12.000 réticulocytes par mm³, ce qui est un chiffre bas.

- La fragilité osmotique et mécanique des hématies in vitro est normale habituellement. Nous l'avons trouvée constamment modifiée chez notre malade n° 4.
- L'électrophorèse de l'hémoglobine ne révèle pas non plus d'anomalies, le taux d'HbF n'est pas modifié.
- Les globules blancs sont en nombre normal, mais parfois très diminués avec essentiellement une neutropénie.
- Les polynucléaires ont des phosphatases alcalines (PAL) basses, le plus souvent voisines de zéro. Cet abaissement des PAL est assez caractéristique de l'HNP et est un bon élément en faveur de ce diagnostic.

Mais elles peuvent être normales. On a observé que les PAL variaient tout au cours de l'évolution et lorsque la pancytopenie précède l'HNP,

on voit progressivement les PAL diminuer. Dans le cas n° 2, les PAL étaient abaissées de façon significative, dans le cas n° 5 : elles étaient normales mais avaient été pratiquées dans une phase de leuconeutropénie. Pour DACIE et LEWIS (1965), les malades dont l'insuffisance médullaire domine le tableau ont des PAL normales ou même élevées. Les PAL s'élèvent également avec la corticothérapie.

- Les plaquettes sont soit normales, soit diminuées. 5 malades sur 6 étaient thrombopéniques lors de leur première hospitalisation, mais lorsque l'hémoglobinurie est apparue, le chiffre des plaquettes était redevenu presque normal, sauf dans le cas n° 6 où elles étaient toujours à 20.000. Il en était d'ailleurs de même pour les globules blancs : 5 malades sur 6 étaient leucopéniques lors de leur première hospitalisation ; chez eux, le chiffre des leucocytes a moins tendance à se normaliser que celui des plaquettes tout au cours de l'évolution.

En somme, 5 malades sur 6 étaient pancytopéniques avant que l'hémolyse ne soit extériorisée : il semble que jusqu'à cette date, l'HNP était trop peu intense pour apparaître.

Le Myélogramme permet de juger l'hématopoïèse. Il montre habituellement une moelle riche avec hyperplasie érythroblastique de caractère cytologique normal, hypochrome ou macroblastique.

Mais la moelle est bien moins riche en érythroblastes que celle des anémies hémolytiques héréditaires. Les deux autres lignées sont plus ou moins étouffées par l'hyperplasie érythroblastique mais sans caractère pathologique. La lignée rouge est constituée d'éléments très jeunes.

Dans les formes d'HNP avec insuffisance médullaire sévère, la moelle peut être totalement aplasique, indistinguable pour DACIE des moelles d'anémies aplastiques non associées à une HNP.

Le fer intramédullaire est habituellement diminué, sauf dans les formes hypoplastiques chez des malades polytransfusés où il s'accumule dans les cellules réticulaires macrophages.

Même après plusieurs années d'évolution, il n'existe aucun foyer d'érythropoïèse extramédullaire (CROSBY, 1953).

Le Splénogramme ne montre rien de caractéristique et la rate, au point de vue histologique, a des sinusoides normaux, la pulpe n'est pas congestive ; on n'observe pas d'érythrophagocytose mais simplement de nombreuses cellules réticulaires, parfois groupées en îlots dont certains aspects pourraient rappeler une sarcoïdose ou une maladie de Gaucher (CROSBY, 1953).

L'histologie a montré que la rate de notre malade n° 4 avait une pulpe rouge très congestive et que les macrophages étaient nombreux et surchargés en pigments ferriques : l'hémolyse était donc à prédominance intrasplénique contrairement aux cas typiques d'HNP. On peut expliquer ainsi le succès de la splénectomie chez ce malade.

Les autres examens de routine hématologique apportent peu d'éléments :

- Le Caryotype sur sang périphérique et sang médullaire est normal.
- Le bilan de coagulation est plus intéressant. Certains auteurs l'ont trouvé régulièrement perturbé ; nous-même n'avons jamais trouvé la moindre anomalie des facteurs de la coagulation chez nos malades et, en particulier, les thrombo-élastogrammes étaient normaux, même chez les sujets légèrement thrombopéniques.
- 1) L'exploration des temps vasculaires et plaquettaires montre qu'ils sont toujours normaux, sauf chez les sujets thrombopéniques. Dans ce cas, temps de saignement, lacet et amplitude am_1 du TEG peuvent être perturbés.
- 2) L'exploration du temps plasmatique de la coagulation a été très bien réalisée par NEWCOMB en 1963 et KIRSMAYER en 1964. Ces auteurs ont constaté pour l'exploration globale du temps plasmatique :
 - Temps de coagulation par la méthode de LEE et WHITE, temps de HOWELL et temps de céphaline sont normaux.
 - Le TEG peut être perturbé. La vitesse de coagulation mesurée par la somme des constantes longitudinales r et k est accélérée, c'est-à-dire que l'on observe un raccourcissement de $r + k$. Pour KIRSHMAYER, ce raccourcissement est le même que dans le sang normal auquel on ajoute un hémolysat. Il traduit une thromboplastinoformation accélérée.
- 3) L'exploration de la thromboplastinoformation endogène montre un test de génération de la thromboplastine normal.

L'étude de la consommation de la prothrombine dans le sérum explore indirectement la thromboplastinoformation endogène et ses défaillances. Dans l'HNP, on peut trouver ce temps raccourci traduisant une hypercoagulabilité.

L'exploration de la thromboplastinoformation exogène de la fibrinogenformation ne montre aucune anomalie ; temps de Quick et temps de Thrombine sont normaux.

B) EXAMENS SIGNANT L'HEMOLYSE INTRA VASCULAIRE

- L'hémoglobininémie plasmatique est considérablement élevée pendant les crises, un peu supérieure à la normale en dehors des crises, mais l'hémoglobininémie nocturne est toujours supérieure à l'hémoglobininémie diurne : CROSBY avait montré l'existence de ce phénomène chez un de ses malades en 1953. Ce dosage différentiel matin et soir de l'hémoglobine circulante est un excellent test diagnostique dans les cas difficiles.
- L'hémoglobininurie représente une très faible quantité de l'hémoglobine détruite chaque jour. Pour CROSBY, elle est de 0,5 g/jour alors que 25 g d'hémoglobine sont détruits. 2 % de l'hémoglobine détruite passent dans les urines.
- L'hémosidérinurie est plus constante et très significative de l'hémolyse chronique. Elle n'est pas pathognomonique de l'HNP, mais c'est un des éléments du diagnostic. Elle peut persister des années sans hémoglobininurie apparente.
- La sidérémie est notablement abaissée, inférieure à 100 μ g % et s'explique par la perte du fer dans les urines. Cet aspect d'anémie hémolytique à sidérémie basse est très évocateur d'HNP.

Mais on a souvent déjà transfusé le malade lorsqu'on mesure sa sidérémie, dans ce cas l'examen est sans valeur pour le diagnostic.

Le cas n° 3 avait un fer sérique à 90 γ lors de sa première hospitalisation.

- L'hyperbilirubinémie non conjuguée est aussi un signe évocateur d'hémolyse intravasculaire, mais elle n'est que modérément élevée dans l'HNP, souvent même normale entre les crises.
- Enfin, le pourcentage d'Haptoglobine libre dans le plasma est nul, celle-ci étant vite saturée par l'hémoglobine plasmatique.

C) TESTS SPECIFIQUES DE L'HNP QUI REVELENT L'ANOMALIE GLOBULAIRE

C'est sur leur positivité que repose le diagnostic.

1) Examens mesurant la résistance des hématies in vitro en présence de certains agents

- Le premier est le test de HEGGLIN et MEYER ou "heat test", c'est-à-dire test d'hémolyse spontanée, in vitro à 37°. L'hémolyse qui apparaît norma-

lement au bout d'une trentaine d'heures, existe ici dès la 1ère ou 2ème heure. Pour CROSBY, ce test n'est pas absolument spécifique, puisqu'il est positif dans des anémies hémolytiques à anticorps également.

- Le deuxième test est le "test de HAM" ou "Acid serum test". Il suffit à lui seul pour affirmer l'HNP en l'absence de tout autre signe clinique et biologique. Les hématies du malade sont mises en suspension dans du sérum humain frais et compatible à pH 6,5. L'hémolyse survient très rapidement. Le sérum doit être dilué aussi peu que possible, car les dilutions, même de 1 à 2 volumes, peuvent négativer le test : les épreuves suivantes sont des compléments du test de Ham.
- DACIE reprend l'expérience de Ham avec un sérum humain préalablement chauffé à 56° 30 mn. Le test est alors négatif. L'adjonction de complément animal ne positive pas la réaction.
- L'adjonction de thrombine à la préparation de HAM rend l'hémolyse plus rapide et plus intense. Cette manœuvre constitue le test de Crosby.

De ces quatre tests biologiques, un seul est absolument indispensable pour affirmer l'HNP, c'est le test de Ham. Sa positivité permet d'affirmer qu'un contingent d'hématies est atteint de l'anomalie spécifique de l'HNP.

D'autres épreuves sont décrites :

- DACIE et LEWIS pratiquent le "Cold Antibody-haemolysis test" : ils mettent les hématies malades en présence d'un titre élevé d'anticorps froids de type anti I et de sérum humain normal, dilué de 1 à 2, comme source de complément. L'hémolyse survient rapidement mais le pourcentage de cellules lysées est moins élevé que dans le test de Ham.

D'autre part, ce test est moins spécifique car dans les cas moyens d'HNP, les résultats peuvent être semblables à ceux observés dans d'autres affections hémato-logiques (Biermer, myélosclérose, etc..). Mais, dans les mêmes conditions, les cellules normales ne sont pas hémolysées.

- ROSSE et DACIE (1966) ont récemment modifié ce test en utilisant du sérum humain très dilué comme source de complément (dilution 1/75) et un sérum hémolytique anti I puissant comme amborécepteur. Le test de Dacie ainsi modifié serait plus sensible et plus spécifique que le test de Ham lui-même. On le désigne sous le terme de "four tube complement lysis sensitivity test".
- Enfin, HARTMANNdécrit un test diagnostic simple qu'il appelle "sugar test water".

Il consiste à mettre en présence des globules rouges HNP avec un sérum ou plasma compatible dont la force ionique a été abaissée par une solution de sucrose. Ce test est toujours positif en 30 minutes, à la température du laboratoire pour les hématies HNP, alors qu'HARTMANN le trouve négatif, chez 150 sujets dont 35 sujets normaux, 50 atteints de maladies non hémato-logiques et 75 de maladies hémato-logiques, parmi lesquelles des anémies hé-molytiques acquises ou congénitales. HARTMANN pense que de plus amples expé-riences sont nécessaires avant d'établir la spécificité absolue de ce test.

Le bilan d'hémolyse ainsi pratiqué nous a montré la sensibilité des hématies HNP à l'hémolyse par le sérum normal, les anticorps et le complément. On complète habituellement le bilan par deux épreuves qui confirment l'absence de facteurs hémolytiques plasmatiques acquis :

- le test de Coombs,
 - les anticorps irréguliers.
- Le test de Coombs est généralement négatif. C'est d'ailleurs le cas de nos 6 malades. On a pourtant signalé un certain nombre de cas à test de Coombs positif : il s'agit d'associations avec des anémies à auto anticorps dont la survenue peut être favorisée par l'anomalie globulaire acquise du Marchia-fava.
- La recherche d'anticorps irréguliers anti-érythrocytaires anti-leucocytaires et anti-plaquettes peuvent être positives au cours de la maladie lorsque les malades sont polytransfusés.

DAUSSET, en 1956, étudie 9 malades : il constate l'absence d'auto-anticorps anti-érythrocytaires dans tous les cas ; présence dans 3 cas d'isoanticorps anti-érythrocytaires (anti D. anti C + D. anti CW) et absence de thrombo-anticorps, mais dans 7 cas sur 9, il existait des leucoagglutinines actives contre un pourcentage élevé de leucocytes testés. Pour DAUSSET, les leuco-cytes de ces malades ont une constitution anormale qui peut expliquer la leucopénie et qui favorise l'apparition d'anticorps post-transfusionnels, contre un ou des antigènes dont ils sont dépourvus.

Dans un cas, après trois années d'évolution, nous avons trouvé des thrombo et leucoagglutinines.

- Le dosage du complément est toujours normal.

2) Etude au microscope électronique

En 1951, MATHEWS observait des membranes globulaires d'HNP au microscope électronique après hémolyse dans l'eau distillée ; il constatait un aspect

granuleux avec de nombreux trous. Ces résultats furent confirmés ensuite par BRAUNSTEINER (1956), CECCHI (1957), COLOMBANI (1958). ROSS (1965) a rapproché cet aspect de celui que présentent les globules rouges après action du complément. Les résultats variaient suivant les préparations et se retrouvaient dans d'autres anémies hémolytiques. Certains les considéraient comme des artéfacts et non spécifiques.

LEWIS, en 1965, affirme cependant l'anomalie des membranes HNP au microscope électronique. Il les observe après dialyse à travers du chlorure de sodium hypotonique, préparation qui laisserait les membranes intactes. En surface, les membranes globulaires présentent d'une part des trous de taille et nombre variables et des zones plus denses. Sur les sections de membranes, on voit des vacuoles vides; d'autres sont pleines d'une substance filamenteuse et autres particules, mais on n'observe pas de polyribosomes, seulement quelques rares ribosomes dans les réticulocytes. LEWIS pense que les cellules présentent un trouble de maturation avec un défaut de synthèse protéique. Cet aspect au microscope électronique est peut-être un artéfact mais correspond certainement à un défaut de structure de base qui prédispose la cellule à prendre un tel aspect. On le retrouve pour les sujets à HNP typique et HNP à forme pancytopénique.

3) L'étude de l'ACTIVITE ENZYMATIQUE des hématies et des autres cellules hématopoïétiques montre :

- Des Acétylcholinestérases globulaires très diminuées. Ce fait n'est pas spécifique de l'HNP mais c'est un élément à peu près constant qui peut orienter un diagnostic. Pour certains, les AChE globulaires varieraient au cours de la maladie, parallèlement avec l'intensité de l'hémolyse. Dans le cas n° 5, on a toujours trouvé des AChE globulaires normales, même au moment de poussées hémolytiques sévères.

Plusieurs auteurs ont trouvé des AChE leucocytaires diminués (MAURI).

- Les PAL sont, en général, basses comme nous l'avons vu dans un paragraphe précédent.
- Les autres enzymes sont habituellement normaux. MAURI & Coll. (1967) sur quatre cas étudiés ont trouvé :
 - . Les glucose-6-Ph-déshydrogénases (G6PD) et Pyruvate Kinase (PK) globulaires augmentées 3 fois sur 4, cette évolution semblant en rapport avec l'intensité de la réticulocytose que présentaient leurs malades.
 - . Les G6PD et PK leucocytaires, diminuées dans deux cas sur quatre.

- . Par les techniques cytochimiques, ils mettent en évidence des érythroblastes PAS négatif, des granulocytes avec coloration au noir soudan et "estérases non spécifiques" normales.
- . Enfin, ils ont étudié le métabolisme du glucose et observé que le glutathion érythrocytaire est légèrement diminué dans 2 cas sur 4 dans les hématies et les leucocytes et que la consommation du glucose dans les hématies en milieu acide diminue au cours de l'incubation alors qu'elle reste constante pour les hématies normales dans les mêmes conditions.

4) Etude de la durée de vie des érythrocytes in vivo

Les explorations radioactives donnent des renseignements essentiels :

La demi durée de vie des hématies malades marquées par le chrome radioactif est toujours raccourcie. NAJEAN (1966) étudie les hématies marquées chez 13 malades ; il constate qu'il n'y a pas une bonne corrélation entre le pourcentage de la réticulocytose et le taux de l'hémolyse des hématies circulantes marquées. La demi vie des hématies circulantes marquées n'est jamais très raccourcie si on la compare à l'intensité de l'hémolyse.

Nous-même avons constaté une demi vie très brève (7 jours) dans un seul cas où la séquestration splénique était importante.

Dans les cas n° 3 et 6, elle était respectivement de 24 et 21 jours, ce qui n'est que légèrement inférieur à la valeur normale ; la séquestration splénique était modérée.

Sur 13 cas, NAJEAN ne trouve que 4 fois une courbe qui suggère l'existence d'une double population d'hématies. Cette image n'est pas retrouvée de façon constante par les auteurs, mais elle serait très spécifique. Lorsqu'elle est absente, ils pensent qu'un groupe d'hématies jeunes et très fragiles est détruit au moment du marquage ou que sa destruction est trop précoce pour être décelée par le radio-chrome.

Les anomalies des hématies révélées par le radiofer sont plus constantes. Elles apparaissent donc plus intéressantes .

La fuite plasmatique au fer radioactif est très rapide et on constate au niveau de l'os hématopoïétique une fixation élevée du fer dès les premiers jours. Comme l'incorporation globulaire du fer radioactif injecté est rapide, on doit admettre une forte activité érythroblastique médullaire.

Une cassure de la courbe d'incorporation globulaire du fer a lieu généralement entre les 4ème et 5ème jours traduisant une hémolyse précoce.

Nous-même avons retrouvé chez 2 malades cet aspect qui fait perdre toute valeur au taux maximum d'incorporation globulaire. Pour NAJEAN, la destruction atteindrait 50 % des hématies formées. Parallèlement à la baisse du taux d'incorporation globulaire, on observe une remontée de la radio-activité plasmatique et, par comptage externe, une augmentation des radio-activités hépatiques et à un moindre degré splénique ou même médullaire.

OLMER sur un cas constatait un secteur préhéminique très réduit à l'inverse d'autres observations. Pour lui, ce fait semble indiquer que son malade évoluera ultérieurement vers l'hypoplasie médullaire.

Quant à l'excrétion urinaire du fer marqué, elle est élevée les premiers jours, traduisant l'hémolyse précoce de certaines hématies.

Ces images ont été observées dans d'autres anémies hémolytiques, mais il s'agissait d'anémies hémolytiques congénitales ou acquises très sévères dont la demi vie au chrome était toujours inférieure à 8 jours.

En somme, les épreuves de marquage isotopique des hématies permettent de suspecter l'HNP mais, en aucun cas, de l'affirmer. Seule l'image de double population apparaît très spécifique, mais elle est inconstante. Pour NAJEAN, la discordance entre les résultats des deux épreuves isotopiques pratiquées simultanément, montrant une hémolyse précoce avec le fer et une demi vie modérément raccourcie des hématies marquées par le chrome, serait très significative.

III.- LES AUTRES FORMES CLINIQUES

1) HEMATOLOGIQUES

- Tableau d'hémolyse chronique : lorsque le contingent d'hématies pathologiques est faible et que, d'autre part, la tare qui touche la membrane est peu grave, l'hémolyse sera discrète et chronique, l'hémoglobinurie ne surviendra que si le seuil de 130 mg d'hémoglobine plasmatique est dépassé. Chez ce malade discrètement anémique et subictérique, on suspectera l'HNP si l'hémosidérinurie revient positive, si la sidérémie est basse, l'hémoglobinurie supérieure à la normale et la bilirubinémie élevée. Ce sont les tests biologiques spécifiques qui confirmeront le diagnostic.
- Tableau d'anémie ferriprive : il est rare mais peut survenir lorsque la fuite du fer dans les urines ne peut plus être compensée par les réserves et que l'alimentation est insuffisante.
- Tableau d'anémie parabiermerienne : il est plus fréquent. L'hémolyse chronique entraîne une hyperactivité érythropoïétique avec, à la longue, une carence en acide folique.
- Tableau d'érythrémie maligne : l'un de nos malades se singularise par des modalités particulières de la période de début. Sa moelle était anarchique et faisait suspecter une érythromyélose. Il est possible que l'érythropoïèse de ce sujet ait répondu de façon anarchique à une demande accrue du fait de l'hémolyse chronique. Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'observations semblables. Chez notre malade, l'hémoglobinurie s'est extériorisée deux ans seulement après ce début.
- Tableau d'anémie aplastique : nous réservons une grande place à ce tableau clinique qui très fréquemment réalise la forme de début d'une HNP typique :

Chez ces sujets, la pancytopenie peut précéder l'HNP de quelques mois ou de quelques années. Il s'agit de pancytopenie à moelle riche ou à moelle pauvre, d'origine toxique, constitutionnelle (cas de DACIE-GILPIN, 1944) ou idiopathique. La malade décrite par CROIZAT en 1949 était exposée à des vapeurs de benzol, si bien qu'au début on avait considéré sa maladie comme un cas d'intoxication benzolique.

L'hémoglobinurie se révélera :

- soit spontanément au cours de l'évolution de l'insuffisance médullaire,
- soit lors d'une amélioration clinique,
- ou quelquefois après splénectomie qui amorce une reprise du fonction-

nement médullaire ; le nombre d'hématies pathologiques est à ce moment-là suffisant pour entraîner une crise hémoglobinurique. Dans le cas n° 4, le Crosby a été positif deux jours après la splénectomie.

Au cours d'une pancytopenie, on peut découvrir fortuitement que des tests biologiques spécifiques de l'HNP sont positifs ; l'hémolyse peut ne jamais s'extérioriser. DACIE, sur 32 cas d'anémie aplastique, en trouve 4 avec un test de Ham positif et hémosidénurie. Nous-même chez toutes les anémies aplastiques hospitalisées depuis 6 ans pratiquons systématiquement un test de Crosby : aucun n'est revenu positif.

L'HNP peut se révéler au moment où on découvre une pancytopenie. Dans ce cas, l'évolution sera soit dominée par l'HNP, soit par l'insuffisance médullaire. De toute façon, l'HNP est presque toujours associée à une petite insuffisance médullaire ; Sur nos 6 malades, 4 étaient traités pour pancytopenie lorsque le diagnostic d'HNP fut porté.

Dans le cas n° 3, l'insuffisance médullaire s'est améliorée lorsqu'apparut l'HNP.

Dans les cas n° 4 et 5, elle s'est améliorée avec la splénectomie.

Enfin, dans le cas n° 6, la thrombopénie a rétrocedé mais la neutropénie est restée inchangée.

Chez le sujet n° 1, la pancytopenie fut découverte lors de l'HNP, on ignore le chiffre des numérations précédentes.

En somme, sur 6 cas décrits, 4 ont évolué plus ou moins longtemps sous l'aspect d'une pancytopenie chronique. DACIE, sur 48 cas d'HNP, en décrit 7 qui souffraient auparavant d'insuffisance médullaire. On se demande s'il s'agit d'HNP qui évolue longtemps sous l'aspect d'une pancytopenie chronique ou si les deux maladies se trouvent associées fortuitement ou, encore -et c'est l'avis de DACIE- si l'HNP est une complication survenant au cours d'une aplasie médullaire d'origine x.

On distinguera de toute façon la crise arégénérative qui peut marquer le début d'une HNP, mais survient le plus souvent au cours de l'évolution.

2) NON HEMATOLOGIQUES

L'aspect peut ne pas être hématologique et la scène de début pourra conduire le malade devant un médecin d'une toute autre spécialité. C'est l'anémie qui attirera son attention au cours de douleurs abdominales comme c'est le cas, par exemple, pour notre malade n° 5. DACIE signale le cas d'un jeune garçon qui présentait un syndrome abdominal avec douleurs, nausées et vomissements. On découvrit une anémie deux années plus tard et, 5 ans seulement après le

début, le diagnostic d'HNP fut établi ; entretemps, 22 diagnostics avaient été envisagés.

Parfois, la maladie est précédée plus ou moins longtemps de douleurs lombaires et pyélonéphrite. On voit donc qu'une des complications de la forme clinique habituelle peut inaugurer la maladie et parfois bien avant que l'hémoglobinurie ne soit extériorisée.

Le début peut être marqué par un infarctus splénique, rénal, mésentérique, cardiaque, une hémolyse post-transfusionnelle en l'absence d'isoimmunisation ; les examens hématologiques de routine conduiront au diagnostic d'HNP.

- 3) Il est intéressant de signaler les FORMES ASSOCIEES à d'autres syndromes hématologiques.

Outre les cas associés à des insuffisances médullaires, on a signalé des HNP se manifestant au cours d'hémoglobinuries paroxystiques a frigore avec ou sans anticorps de Donath Landsteiner.

On décrit des HNP associées à :

- Des anémies à autoanticorps avec test de Coombs positif. Ces associations sont relativement fréquentes. Elles sont ennuyeuses étant donné la grande sensibilité des hématies HNP aux anticorps. ENNEKING rapportait déjà en 1928 un malade qui présentait dans son sérum des hémolysines actives contre les globules rouges normaux. On peut trouver également des agglutinines froides et des auto-agglutinines.
- Des associations avec une macroglobulinémie, une thalassémie, une microsphérocytose, une drépanocytose, ovalocytose : PERRINE, en 1964, en publie deux cas. Pour lui, l'HNP est une maladie acquise dont l'apparition est favorisée par la présence d'un autre trouble hématologique. C'est aussi l'avis de DACIE qui rappelle les associations ou, plutôt, l'apparition d'HNP au cours de myéloscléroses de leucose lymphoïde.

-0-

Après ce long chapitre diagnostique, il apparaît que la maladie de Marchiafava Micheli est difficile à individualiser par ses modalités cliniques et que c'est la biologie qui fait le lien entre tous ces aspects. C'est bien plus une entité biologique que clinique dont la preuve est donnée par le "test de Ham" et le

"four tube complement lysis sensitivity test", ces tests révélant une anomalie de la membrane érythrocytaire qui la rend très sensible à l'action du complément. Les auteurs, en particulier DACIE, sont d'accord pour affirmer la spécificité de ces deux épreuves. Elles sont indispensables au diagnostic car elles s'appuient sur des bases physiopathologiques que nous allons envisager maintenant.

On ne possède pas de tests spécifiques mettant en évidence l'anomalie des globules blancs et des plaquettes, car bien que les auteurs soient persuadés qu'elle existe, ils ignorent encore sa nature exacte.

-oOo-

+++++
+
+ PHYSIOPATHOLOGIE & PATHOGENIE +
+
+++++

Malgré les nombreuses études dont a fait l'objet l'HNP, bien des faits restent encore obscurs dans sa physiopathologie.

Nous envisagerons successivement :

- le mécanisme de l'hémolyse globulaire,
- les altérations des autres lignées hématopoïétiques,
- la signification des insuffisances médullaires qui précèdent ou surviennent au cours de l'HNP,
- et enfin son étiologie.

I.- HEMOLYSE GLOBULAIRE

Quelle qu'en soit sa cause, osmotique ou immune, l'hémolyse représente la fuite de l'hémoglobine à travers la paroi globulaire, vers le milieu extérieur.

Elle peut être d'origine intra ou extra corpusculaire :

Dans l'hémolyse intracorpulaire, c'est le contenu globulaire ou la membrane qui sont pathologiques.

Dans l'hémolyse extracorpulaire, il existe des substances hémolytiques actives à l'état libre dans le plasma.

Dans le cas de l'HNP, le facteur pathologique est intra-globulaire, contrairement aux autres anémies hémolytiques acquises : DACIE (1949) constate que les hématies des sujets atteints d'HNP transfusées à des individus sains sont rapidement détruites tandis que les hématies des sujets sains transfusées à des sujets HNP ont une durée de vie normale. L'anomalie est donc bien intra-globulaire.

D'autre part, au cours du test de Ham, seul un certain pourcentage d'hématies est hémolysé, ce pourcentage conditionnant l'intensité de la maladie. Ceci nous pose la question de savoir si toutes les hématies sont atteintes à des degrés différents ou s'il existe deux populations d'hématies, l'une normale et l'autre pathologique.

Les études récentes utilisant le chrome marqué in vivo montrent fréquemment la coexistence de deux populations, l'une à durée de vie très courte, l'autre presque normale. La courbe d'incorporation globulaire du Radiofer met aussi en évidence une destruction globulaire précoce, n'atteignant qu'une fraction des hématies. Ce fait est caractéristique de l'HNP. Aussi, la numération des hématies périphériques est un mauvais reflet du pourcentage en cellules normales et pathologiques fabriqué par la moelle ; les cellules normales à longue durée de vie s'accumulent dans le sang périphérique alors que les cellules pathologiques sont rapidement détruites.

C'est en perfectionnant les tests d'hémolyse in vitro que les auteurs ont pu déchiffrer le mécanisme de l'HNP ; les études ont porté plus particulièrement sur la signification du test de Ham.

Voici les résultats acquis :

A) Nature des facteurs plasmatiques qui entraînent l'hémolyse acide dans l'HNP in vitro

Cette hémolyse met en jeu des facteurs normalement présents dans le plasma. Elle est qualifiée d'immune car, parmi ces facteurs, il y a le complément : c'est HAM et DINGLE, en 1939, qui démontrent le rôle joué par le complément et, plus particulièrement, par le composant C₃. L'hémolyse des globules rouges des sujets HNP provoquée par le sérum normal ne survient plus si ce sérum a été préalablement chauffé à 56°, température à laquelle le complément est détruit. En fait, si l'on rajoute à la préparation du complément d'origine animale, le test est toujours négatif. Il existe donc d'autres facteurs qui interviennent avec le complément et qui, comme lui, sont détruits à 56°.

PILLEMER, en 1954, pense avoir trouvé ce facteur thermolabile lorsqu'il décrit le système properdine : ce système comprend C₃ + properdine + Mg⁺⁺.

La properdine est une euglobuline située dans la fraction sérique III stable à 48°, labile à 56° 30 minutes. Elle n'est pas nécessaire au déroulement des réactions immunologiques.

PILLEMER observe que le sérum traité par le Zymosan et après élimination du résidu PZ (Properdine-Zymosan) ne retrouve son activité lytique vis à vis des globules rouges HNP qu'après réintroduction de la properdine. Il démontre ainsi que pour obtenir l'hémolyse, il faut C₃, Mg⁺⁺, properdine et pH 6,8.

Les mêmes constatations sont faites avec des hématies traitées par l'acide tannique.

La proportion de properdine dans le sérum normal correspond à son activité lytique vis à vis des hématies de sujets atteints d'HNP et des hématies saines traitées par l'acide tannique. Le pourcentage de properdine est bas chez les malades atteints d'HNP, même en dehors des crises ; il y aurait chez eux une consommation permanente de properdine. Le pourcentage de properdine s'élève au cours des affections microbiennes et virales, après les chocs opératoires et hémorragiques.

On peut, par ce fait, établir le lien entre les crises hémolytiques des sujets atteints d'HNP et les épisodes infectieux qui les déclenchent et également les crises hémolytiques et thromboses post-chirurgicales.

On a attribué (NELSON, 1958) les propriétés de la properdine aux anticorps présents dans les préparations commerciales de properdine, mais on sait que les anticorps ne sont pas absolument indispensables à l'hémolyse dans l'HNP.

Le point sur lequel joue la properdine est encore inconnu : ISLIKER (1959) propose une action directe de la properdine sur les hématies HNP ; il suppose que sur les globules normaux il existe une couche protectrice qui prévient la fixation de properdine et que cette couche manque sur les globules HNP.

Pour JEANNET (1964), les anticorps présents dans les préparations de properdine seraient de type gamma M actifs contre certains antigènes polysaccharidiques d'origine microbienne. Or la surface des hématies HNP serait modifiée de telle sorte que leur constitution chimique rendrait ces hématies susceptibles de fixer les anticorps présents dans la properdine. La fixation du complément surviendrait alors, puis l'hémolyse.

Le rôle de la properdine a été récemment revu par HINZ (1966). A son point de vue, elle serait nécessaire à l'hémolyse des hématies HNP, ajoutée au complément. Pour lui, le caractère cinétique de l'hémolyse HNP et les besoins en Mg^{++} et complément sont semblables aux réactions d'inhibition bactérienne et virale auxquelles la properdine participe.

Le problème reste encore à éclaircir de savoir s'il existe un système properdine bien individualisé ou "si la properdine représente une manifestation spéciale des réactions dépendant du complément". Depuis que la parenté entre complément et properdine est prouvée, on a centré les études sur le complément et, actuellement, on lui fait jouer le rôle essentiel :

Son mécanisme d'action n'est pas le même dans l'hémolyse acide de l'HNP in vitro que dans l'hémolyse immune classique.

Dans l'HNP :

- la présence d'anticorps n'est pas nécessaire ,
- ni celle de Ca^{++} ,
- l'hémolyse ne survient pas dans le sérum dilué.

Certaines conditions de température et pH sont requises. On explique en partie ces faits :

1) Conditions de température, pH, force ionique.

Les réactions immunes hémolytiques ont leur optimum thermique à 32°, la réaction diminue à 37°, car à haute température le complexe Ag-Ac-C' est altéré. L'hémolyse acide de l'HNP, qui ne nécessite pas d'anticorps, a son optimum thermique à 37°, température optimale pour l'activation du complément, cette activation succédant à des réactions enzymatiques.

Le pH optimal pour l'hémolyse acide est de 6,8. MURPHY a démontré que la surface des érythrocytes humaines est maximum à pH 6,8 ; on pense donc qu'à un tel pH, les sites susceptibles d'agir avec le complément sont accessibles. Des forces ioniques élevées inhibent l'hémolyse HNP comme elles affectent l'hémolyse immune.

2) STRATTON, en 1965, a montré que les globules rouges humains normaux pouvaient se revêtir du complément en l'absence d'anticorps lorsqu'on abaisse la force ionique du sérum.

HARTMANN (1966), reprenant ces expériences, met des hématies HNP en présence d'un sérum dilué au 1/20 à basse force ionique et constate qu'elles sont hémolysées alors que les hématies normales ne le sont pas dans les mêmes conditions. La présence d'une petite quantité de sérum est indispensable et HARTMANN et JENKINS attribuent l'hémolyse des cellules HNP à leur exceptionnelle sensibilité au complément.

Contrairement à ce que pensaient les auteurs il y a quelques années, le calcium n'est pas absolument indispensable au déroulement des réactions immunologiques normales ; l'hémolyse classique peut survenir en l'absence de calcium, pourvu que la réaction ait lieu en présence de sérum non dilué comme c'est le cas de l'hémolyse HNP (YACHNIN, RUTNENBERG - 1964). Le calcium exerce un effet protecteur sur C'1 ; lorsqu'on est en présence de sérum dilué, seul le magnésium est indispensable.

3) L'hémolyse acide HNP diffère de l'hémolyse immune classique par le fait que les premières étapes d'activation du complément ont lieu dans le sérum (ROSS, DACIE - 1966). Dans le cas de l'hémolyse immune, ces premières étapes ont lieu sur la surface cellulaire, elles sont induites par la liaison Erythrocytes-Anticorps. Dans l'HNP, ces phénomènes se passent dans la phase fluide du sérum mais la sensibilité de l'hémolyse HNP aux dilutions de sérum implique que l'activation des premières fractions du complément dans le sérum n'est pas très efficace.

Cette impression est confirmée en outre par le fait que l'on n'observe pas de consommation du complément pendant cette période. Il faut de fortes concentrations de complément pour obtenir l'hémolyse acide en l'absence d'anticorps.

La présence de Mg^{++} est indispensable, ce qui nous prouve que C'_2 intervient habituellement dans la réaction ; l'augmentation de l'hémolyse par l'acide polyinosinique nous prouve aussi l'intervention de C'_1 .

Les cellules normales sont aussi lysées par addition d'un de ces agents au sérum, mais à un degré bien moindre.

- 4) YACHNIN a récemment démontré que l'incubation des érythrocytes HNP avec de grosses quantités de C'_3 purifié entraînait l'hémolyse : vraisemblablement C'_3 se s'attache directement aux globules rouges. Le complexe intermédiaire ainsi formé ($PHN.E - C'_3$) peut être lysé par de fortes dilutions de sérum humain en l'absence de Ca^{++} et Mg^{++} , par un sérum sans properdine et où les premier, deuxième, et quatrième composants du complément sont absents. Mais l'hémolyse ne surviendra pas dans ce sérum si C'_3 a été inactivé par le Zymosan. Le même phénomène est retrouvé pour les globules rouges normaux, mais à un moindre degré. C'_3 purifié contiendrait des molécules activées capables d'agir avec les récepteurs des globules HNP qui sont semblables à ceux des globules rouges normaux ; la réaction avec les derniers composants du complément se produit alors.

Des observations encore plus récentes de YACHNIN auraient montré que C'_5 et C'_6 présents dans les fractions de C'_3 purifié sont les composants qui réagissent avec les globules rouges dans de telles conditions.

Le microscope électronique nous montre qu'en présence d'une même quantité de complément un plus grand nombre de trous se forme sur les membranes des globules rouges HNP que sur celles des sujets normaux ; la taille des trous est la même dans les deux cas. Deux hypothèses sont possibles : ou bien les globules HNP ont un plus grand nombre de sites récepteurs pour C'_3 ou bien ces sites sont plus accessibles.

Il est difficile d'établir une relation entre ces phénomènes et l'hémolyse HNP in vivo :

SCOTT (1967) pense que le pH plasmatique in vivo n'atteint jamais le niveau requis pour l'hémolyse acide in vitro. MURPHY a montré que le pH dans la rate pouvait être inférieur à 6,8 et qu'en certains points de l'organisme il est compris entre 6,8 et 7, en particulier dans le parenchyme rénal.

Le fait que le sommeil déclenche les crises hémolytiques avait fait incriminer l'acidose qui survient au cours du sommeil lorsque la fréquence respiratoire diminue. Ce fait ne s'est pas vérifié. Par contre, certaines crises hémolytiques sont apparues après un effort physique lorsque l'acide lactique s'accumule dans le muscle.

On a essayé également, à la suite des travaux de HAM, DINGLE et DACIE d'expli-

quer l'hémolyse HNP in vivo par le mécanisme de l'hémolyse immune qui met en jeu anticorps et complément. Ces auteurs ont montré que les cellules PNH sont plus sensibles que les cellules normales à l'hémolyse par les anticorps et le complément.

On rencontre ce phénomène dans d'autres affections hématologiques, mais à un moindre degré. Il semble que les hématies soient plus sensibles au complément qu'aux anticorps (ROSSE, 1965) : les titres en anticorps et complément sont les mêmes pour les cellules normales et les cellules PNH mais pour une même concentration d'anticorps, les cellules PNH sont 30 fois plus sensibles au complément que les cellules normales.

Cette grande sensibilité au complément a déjà été vue à propos de l'hémolyse acide in vitro : les trous causés par la lyse C.Ac et le sérum acidifié sont les mêmes pour les cellules HNP et les cellules normales, mais quand la quantité de complément est limitée, un plus grand nombre de cellules HNP est hémolysé. Cette sensibilité aux anticorps in vitro se traduit in vivo par les crises hémolytiques survenant lors des vaccinations, des injections bactériennes ou virales qui sont toujours suivies d'une élévation des anticorps et de la properdine.

D'après ces données, on peut résumer ainsi l'hémolyse des globules rouges HNP in vivo et in vitro :

La lésion essentielle des hématies HNP dont la nature est encore inconnue, est localisée à la membrane érythrocytaire et son effet est de potentialiser l'action hémolysante des derniers composants du complément (DACIE, 1967).

In vivo, il semble vraisemblable que cette même anomalie entraîne la fixation sur membrane de petites quantités de molécules de C'3 activées dans la phase fluide du sérum. N'importe quel mécanisme capable d'augmenter l'activation de C'3 dans le sérum ou la présence dans le sérum de complexes antigènes-anticorps absorbables par les hématies, augmentera l'intensité de l'hémolyse des globules HNP alors que les hématies normales sont épargnées étant donné leur insensibilité relative au complément.

Quant à la Properdine, elle agit probablement comme un subcomposant du complexe C'3 et lorsqu'on la retire du sérum, le système hémolytique perd la plus grande partie de son activité.

B) Où est située l'anomalie globulaire ?

En 1911, HIJMANS VAN DEN BERGH s'intéressait déjà à ce problème puisqu'il trouvait que l'hémolyse HNP provenait d'une baisse de la résistance des globules rouges aux substances normalement présentes dans le sérum.

L'examen de l'hématie montre un aspect normal au microscope optique, une électrophorèse de l'hémoglobine normale ; d'autre part, le test de Coombs négatif prouve l'absence d'anticorps incomplets à la surface des hématies.

Les études actuelles portent toutes sur la MEMBRANE GLOBULAIRE. Pour DACIE, la tendance anormale à l'hémolyse par les anticorps prouve une anomalie de la surface cellulaire : lorsque les globules rouges humains normaux sont mis en présence d'une certaine quantité d'anticorps anti A ou anti B, ils sont en grande partie agglutinés, un petit nombre est lysé.

Dans les mêmes conditions, les globules rouges PNH sont tous ou presque tous hémolysés. Ces résultats se sont trouvés confirmés par les études des hématies au microscope électronique et les analyses biochimiques.

Examinons ces expériences en détail :

1) L'aspect au microscope électronique a déjà été envisagé dans le chapitre précédent.

2) Exploration biophysique des membranes cellulaires

Des travaux lyonnais récents (EYRAUD, THOMASSET, LILLE et BERTHE - 1967) permettent par une méthode simple d'apprécier la valeur bioélectrique des membranes globulaires et, en particulier, la capacité électrique de ces membranes.

Les échantillons de sang prélevés chez nos malades (cas n° 2 et cas n° 5) ont été mesurés par cette méthode. Les résultats recueillis ont montré qu'il n'existe aucune différence entre la capacité spécifique des globules de Marchiafava-Micheli et la capacité électrique spécifique des globules de sang normal.

Dès lors que l'on sait que :

$$CA = \frac{\epsilon}{e}$$

ϵ = pouvoir inducteur spécifique des protéines,

e = épaisseur de la couche,

on peut admettre, si on suppose que ϵ n'est pas modifié dans la maladie de Marchiafava-Micheli, que l'épaisseur de la membrane des globules est identique à celle des globules normaux. Il faut savoir que cette méthode permet d'apprécier des variations à quelques dizaines d'Angström près.

Par comparaison, nous signalons que cette méthode a montré que les globules de la maladie de BIERMER présentait une Cs diminuée de 60 %, c'est-à-dire que l'épaisseur de leurs membranes était notablement augmentée. Mais des membranes de globules anti-Rh avaient une épaisseur normale : l'adjonction d'anticorps ne semble pas modifier sensiblement la capacité électrique de la membrane, donc leur épaisseur.

3) S'agit-il d'un trouble enzymatique général ou seulement localisé à l'Acétylcholinestérase ?

Le déficit en phosphatases alcalines leucocytaires et en acétylcholinestérases globulaires pourrait faire penser à une pauvreté générale en enzymes. Tous les autres enzymes globulaires sont normaux.

De SANDRE (1956) trouve l'enzyme régulièrement abaissé sauf dans les formes d'HNP à minima ; les cellules les plus jeunes sont les plus pauvres en enzymes. Il est difficile de savoir si ce déficit joue un rôle quelconque dans la pathogénie de l'hémolyse.

De SANDRE (1958) attribue à l'enzyme un rôle dans le renouvellement des phospholipides du stroma globulaire ; il participerait au système enzymatique qui régularise le pH de la membrane cellulaire en contrôlant sa perméabilité. L'enzyme protégerait les globules rouges contre l'hémolyse. Ces faits n'ont jamais été vérifiés.

En effet, on connaît des déficits familiaux en AChE dont les globules rouges ont un comportement normal vis à vis de l'hémolyse ; les inhibiteurs de l'AChE n'induisent jamais d'anémie hémolytique.

YACHNIN traite des hématies normales par la Trypsine, celles-ci ont leur AChE diminuée et un test de Ham positif, traitées par la Chymotrypsine, l'AChE est abaissée mais le test de Ham négatif, par la neurominidase, l'AChE est normale, le test de Ham positif. Il est donc difficile d'établir un lien entre l'hémolyse acide et le déficit en acétylcholinestérase.

L'enzyme est également diminué dans le sang médullaire (AUDITORE, 1959), l'anomalie se produit donc au cours de la synthèse médullaire par formation d'un clone cellulaire anormal.

Pour BARRY (1966), il y a probablement une association étroite entre l'enzyme et le récepteur globulaire de C₃ a.

4) On a recherché d'autres anomalies de structure

- L'analyse biochimique des acides aminés du stroma des hématies HNP montre des différences peu significatives d'avec les cellules normales et que l'on

peut attribuer aux différences d'âge des populations cellulaires. En particulier, les deux acides aminés qui font partie du site estératique, histidine et sérine, sont présents en quantité normale dans le stroma.

- On a cru un moment qu'il existait un déficit en acide neuraminique, ceci n'a pas été confirmé (YACHNIN, 1961).
- Un fait, s'il est confirmé, peut être intéressant : c'est l'abaissement des groupements SH contenus dans la membrane érythrocytaire (HARTMAN, 1965).
- Des anomalies ont été retrouvées fréquemment dans la composition lipidique des hématies. Les résultats sont là encore contradictoires :

RODBOARD (1950) le premier pense que les globules HNP ont une membrane à structure lipidique anormale : le traitement des globules rouges normaux par l'alcool, solvant lipidique, les rend susceptibles d'être lysés par le sérum acidifié.

D'autres auteurs ont trouvé des anomalies dans le pourcentage de certains phospholipides de surface et la répartition des acides gras.

HARRIS (1957) : diminution de la Phosphatidylcholine.

MUNN (1957) : diminution de l'acide oléique.
augmentation de l'acide arachidonique.

DE GIER (1964) : diminution de l'acide oléique et stéarique,
augmentation de l'acide palmitique.

FORMINJE (1957), BARRY (1959) estiment que la diète alimentaire entraîne de semblables anomalies.

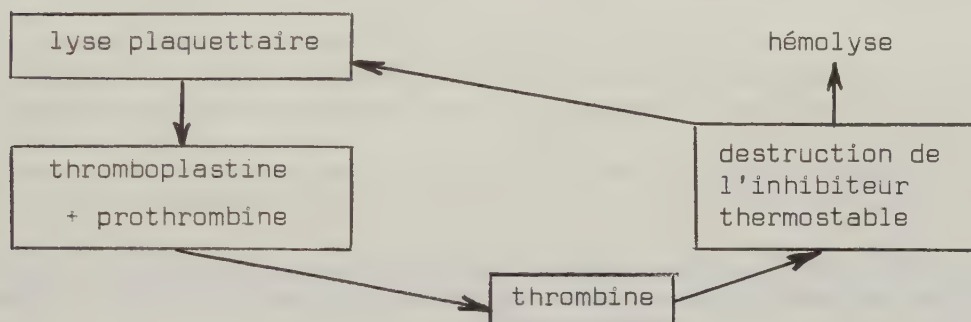
Actuellement, on pense que le complément réagit avec les lipides cellulaires, mais le substrat globulaire exact sur lequel agit le complément n'est pas encore déterminé, ce sont ces lipides qui sont anormaux dans l'HNP. Des auteurs comme HINZ (1968) pensent que l'hémolyse se produit plutôt par peroxydation de lipides anormaux : une preuve en serait apportée par l'action hémolytique de l'eau oxygénée sur les globules rouges HNP in vitro et les crises hémolytiques que présentent les malades après injection de fer intra-musculaire.

RAPPORT AVEC LES MECANISMES DE LA COAGULATION

Nous n'avons pas évoqué ce problème dans les précédents paragraphes. Pourtant, la thèse de CROSBY faisant jouer aux facteurs de la coagulation un rôle essentiel dans la pathogénie de l'hémolyse HNP, a fait loi pendant longtemps. Cette hypothèse était basée sur un fait biologique, le test de Crosby, et sur des

faits cliniques : le sérum des malades HNP possède une activité thrombo-plastique anormalement élevée ; ils font des thromboses multiples.

CROSBY faisait intervenir dans la pathogénie de l'hémolyse 4 facteurs plasmatiques présents dans le sérum normal et actifs sur les hématies HNP : 2 facteurs sont hémolytiques, les 2 autres inhibent l'hémolyse. Dans chaque groupe, un facteur est thermolabile, l'autre thermostable. La thrombine détruit rapidement l'inhibiteur le plus puissant.



Ce système, pour CROSBY et KIRSHMAYER, agit de façon constante, discrète, responsable du tableau d'hémolyse chronique avec hyposidérémie et hémosidérinurie, entraînant à la longue un épuisement médullaire responsable de l'anémie hypoplastique que l'on peut observer à tous les stades de la maladie.

A certains moments, des facteurs interviennent pour augmenter l'hémolyse.

Ces hypothèses n'ont pas été vérifiées par la suite :

Les infimes quantités de Properdine présentées dans les préparations de thrombine commerciales sont tenues pour responsables de l'hémolyse dans le test de Crosby. D'autre part, le plasma d'hémophile incoagulable et le plasma normal rendu incoagulable par l'EDTA sont hémolytiques pour les globules HNP. Si les facteurs de la coagulation interviennent, ils ne sont pas essentiels pour l'hémolyse HNP (HINZ, 1966).

En résumé :

L'hémolyse HNP est due à une anomalie du stroma globulaire qui rend celui-ci très sensible à l'action du composant 3 du complément en l'absence d'anticorps. La présence de properdine et de sérum frais sont nécessaires à l'hémolyse. Etant donné la haute concentration de sérum frais nécessaire pour l'activation de C'3 en l'absence d'anticorps, il faut un sérum non dilué, du Mg^{++} et non du Ca^{++} .

Une hémolyse minime est cependant possible en l'absence de magnésium. La consommation de complément est très faible puisqu'il n'existe pas d'anticorps dans le sérum à l'état normal.

Le trouble globulaire est probablement de nature lipidique, lié à l'acétylcholinestérase et au site où agit le C'3, ou bien entièrement indépendant du complément (HINZ). Les facteurs de la coagulation agissent par la présence d'anticorps et de properdine dans les préparations de thrombine commerciales.

Quant aux facteurs déclenchants, leur mode d'action est encore mal connu.

Le sommeil joue un rôle certain. On ignore pourquoi les crises hémolytiques surviennent pendant le sommeil ; on ne peut pas incriminer l'acidose due au ralentissement respiratoire au cours du sommeil (CROSBY, 1953).

DEGRAILLY en 1958 signale qu'un de ses malades faisait des crises hémolytiques après être resté allongé.

Les autres causes, poussées infectieuses, vaccins, interventions chirurgicales, s'expliquent plus facilement par une montée d'anticorps et de properdine.

II.- ANOMALIE DES GLOBULES BLANCS ET DES PLAQUETTES

Nous avons vu qu'à l'hémolyse s'associent le plus souvent une leucopénie et une thrombopénie.

CROSBY en 1953 éliminait un déficit par hypersplénisme. Il réalisait l'expérience suivante : il faisait incuber in vitro avec de l'héparine des globules blancs et des plaquettes HNP. Il constatait que celles-ci étaient détruites plus facilement que les cellules provenant d'individus normaux et pensait que la destruction venait d'une grande sensibilité aux facteurs enzymatiques protéolytiques présents dans le plasma. Le sang médullaire était également très sensible à la lyse. Il pensait que ce phénomène correspondait à un défaut de structure protéique semblable à celui des globules rouges.

Différents auteurs, par la suite, ont tenté de reproduire cette expérience mais n'ont pas réussi :

- FLEXNER (1960) trouve que les plaquettes in vitro survivent normalement ; d'autre part, le test de rétraction du caillot est normal chez les malades HNP. Des épreuves plus récentes (COHEN, 1961) avec le chrome radioactif ont montré une durée de vie plaquettaire normale ; il est cependant possible qu'une petite quantité de plaquettes anormales ne puisse être décelée par cette méthode.

Donc, à l'heure actuelle, aucune anomalie dans la structure plaquettaire n'est certaine.

Il n'en est pas de même pour les leucocytes : en 1951, BECK et VALENTINE rapportaient que le taux des phosphatases alcalines leucocytaires était bas et même nul chez les sujets atteints d'HNP. Ce fait a été confirmé ensuite par HARTMANN(1959) puis DACIE (1963). Les PAL sont absentes chez les sujets à HNP grave. Elles sont souvent normales dans les cas moyens. On connaît encore mal le rôle joué par l'enzyme dans la physiologie leucocytaire. Mais on a démontré que les leucocytes des sujets HNP, de même que ceux des sujets atteints de leucémie myéloïde dont les PAL sont aussi très basses, présentent un trouble de la phagocytose (PENNY, 1966).

Les cellules s'avèrent incapables de phagocyter des levures tuées par la chaleur in vitro et possèdent en outre un trouble de l'adhésivité aux surfaces de verre, le trouble de la phagocytose semblant proportionnel au taux des PAL. D'après les mêmes auteurs, l'ACHé de ces polynucléaires est également diminuée : l'ACHé pourrait intervenir dans la synthèse des phospholipides de la membrane qui sont nécessaires dans la phagocytose. On pourrait par ce mécanisme expliquer la sensibilité des malades aux complications infectieuses.

Dans la pathogénie de cette leucothrombopénie, on a recherché la présence d'anticorps anti-globulaires et anti-plaquettes. DAUSSOT, en 1956, étudiant 9 cas, concluait à l'absence de thrombo-anticorps, mais dans 7 cas sur 9, à la présence de leucoagglutinines plus ou moins actives sur les globules blancs testés. Il pensait que l'anomalie leucocytaire favorisait chez ces malades l'apparition d'anticorps post-transfusionnels. Ces leuco-agglutinines pourraient accentuer la leucopénie chez les malades traités.

En regard de la thrombopénie qui est fréquente chez les malades, on est étonné par l'importance des complications thrombotiques.

Les thromboses sont très souvent cause de décès dans la maladie de Marchiafava Micheli.

CROSBY pensait que la thromboplastine plaquettaire était libérée lors de la lyse des plaquettes par le système plasmatique hémolytique anormal des sujets HNP : on met en évidence chez les malades une activité thromboplastique très élevée qui explique facilement les thromboses.

On a prouvé ultérieurement que cet état d'hypercoagulabilité existe bien mais qu'il n'est pas dû à des substances plaquettaires ; il provient des hématies hémolysées in vivo (Mac KELLAR, DACIE - 1968). Les réticulocytes lysés libèrent encore plus de substances thromboplastiques que les globules rouges adultes (BRADLOW, 1961). Ces substances à activité thromboplastique seraient des phospholipides (TROUP REED, 1960).

III.- SIGNIFICATION DE LA PANCYTOPENIE ET ETIOLOGIE DE L'HNP

Un aspect particulier à l'HNP est le fait qu'elle est souvent associée à une insuffisance médullaire et que le taux de réticulocytes est bas par rapport au degré de l'hémolyse.

Dans certains cas, l'aplasie survient au cours de la maladie. Le pronostic est alors grave.

Dans un autre groupe de malades, la pancytopénie précède de quelques mois, voire même de quelques années, les signes d'HNP (DACIE, GILPIN - 1944, LETMAN - 1962, DACIE, LEWIS - 1961, QUAGLIANA - 1964).

C'est à ce groupe de malades que nous nous intéresserons car ils nous font entrevoir l'étiologie de la maladie.

Tout d'abord, quelle est la fréquence de cette association ?

DACIE et LEWIS (1961) sur 60 malades HNP vus ces vingt dernières années en trouvèrent 17 qui possédaient une insuffisance médullaire lorsque leur maladie fut diagnostiquée. Pendant la même période, chez tous les sujets souffrant d'insuffisance médullaire, ils recherchent l'hémosidérinurie et pratiquent un test de Ham : sur 46 sujets, ils ont obtenu 7 résultats positifs.

CROSBY (1953) avait déjà remarqué la fréquence de cette association HNP-insuffisance médullaire. Il pensait que l'HNP est une maladie de système qui touche les 3 lignes provenant de la cellule réticulaire myélogène. Il y aurait production de cellules à structure anormale qui seraient rapidement lysées dans le sang périphérique et même dans la moelle. Les réticulocytes seraient plus sensibles au système lytique que les globules adultes et ainsi s'expliquerait leur pourcentage anormalement bas dans l'HNP.

Chez les sujets dont l'insuffisance médullaire précède l'HNP et domine le tableau clinique, le pourcentage bas des réticulocytes résulte surtout d'un trouble de l'hématopoïèse avec érythroblastopénie. Les deux mécanismes sont associés à des degrés plus ou moins importants.

Pour expliquer ces faits et les anomalies de structure des cellules hématopoïétiques des malades atteints de l'HNP, on pourrait penser que le facteur étiologique de l'insuffisance médullaire est aussi celui de l'HNP.

Il est possible aussi que dans une moelle en hypoplasie ou en aplasie, au cours des efforts de régénération médullaire, survienne par mutation somatique un clone cellulaire anormal qui entraînerait la repopulation par une nouvelle lignée présentant tous les caractères des cellules HNP. Pour DAMESHECK (1967), cette mutation surviendrait plus facilement sur une moelle

dyshématopoïétique que sur une moelle normale.

En faveur de cette hypothèse, on a relevé certaines associations qui, bien que rares, seraient significatives, survenues d'HNP, au cours de troubles hématologiques avec dyshématopoïèse :

- HNP au cours d'anémies hémolytiques autoimmunes,
- HNP au cours de leucoses lymphoïdes,
- HNP au cours de splénomégalie myéloïde.

D'autre part, les insuffisances médullaires suivies d'HNP peuvent avoir des origines différentes :

- . Etiologie médicamenteuse, par le chloramphénicol (BEAL, 1964), la résorcine (HAUM, 1955), différentes drogues (QUAGLIANA, 1964).
- . Maladie familiale : DACIE et GILPIN en 1942 décrivent deux frères atteints de maladie de Fanconi, l'un d'eux mourut à l'âge de 4 ans, l'autre dont l'état s'améliorait lentement, après 6 ans d'évolution, vit apparaître une HNP.
- . Enfin, dans la plupart des cas, il s'agit d'insuffisance médullaire essentielle où aucune étiologie n'est retrouvée.

DAMESHECK (1967) pense que l'HNP serait une sorte de néoplasme, le clone cellulaire anormal se développant à la suite d'une agression de la moelle. On sait que certaines aplasies d'origine toxique peuvent évoluer ensuite comme des leucoses avec développement d'un clone de cellules leucémiques. Ainsi, suivant le degré de l'agression qui entraîne l'hypoplasie, il y aurait production de cellules leucémiques ou de cellules HNP. Il y aurait un dénominateur commun à ce type de leucoses et l'HNP.

Le changement porterait peut-être sur un gène responsable de la production des protéines du stroma globulaire ou d'enzymes tels que l'ACHé et les PAL, à moins qu'il ne s'agisse d'une délétion de plusieurs gènes très proches sur un même chromosome (ROSS, 1964). Ces gènes entraîneraient des modifications dans la synthèse des protéines et des enzymes.

BEUTLER (1964), frappé par le fait que l'HNP est associée à une baisse des PAL, que la maladie évolue de façon chronique et qu'il y a mélange de plusieurs populations cellulaires, a recherché comme dans la leucémie myéloïde une délétion du matériel génétique sur les chromosomes 21-22. On a cherché à localiser sur un fragment de chromosome délété le gène commandant la synthèse de l'ACHé. Cette possibilité s'appuyait sur une observation non publiée de SAMUEL, dans laquelle un malade atteint de leucose myéloïde en rémission mais anémique présentait une baisse de AChE globulaire.

Malheureusement, les caryotypes exécutés sur moelle et sang périphérique ont

toujours été normaux, ils n'ont pas montré la moindre altération du chromosome 21, ni fragilité chromosomique particulière. Ces résultats n'excluent pas la possibilité d'une toute petite délétion infra microscopique.

En conclusion :

Il semble bien s'agir d'une mutation de la cellule souche réticulaire myélogène, mais la cause en est inconnue : vraisemblablement altération médullaire engendrée par l'aplasie ou bien agression toxique ou virale.

En faveur de cette dernière hypothèse, on a récemment trouvé que la rougeole peut entraîner des Breaks dans les chromosomes des cellules hématopoïétiques ; on a décrit un cas d'HNP chez un enfant à la suite d'une rougeole (NICHOLS, 1962).

Il se développe alors des lignées cellulaires provenant de cellules souches hématopoïétiques à matériel génétique anormal, ces lignées se perpétuent pouvant entraîner l'exclusion des lignées normales de la moelle. Deux changements pourraient survenir successivement dans les cas où coexistent deux populations à durée de vie raccourcie.

Dans les cas de guérison spontanée, il peut y avoir, pour une cause inconnue, élimination progressive du clone cellulaire pathologique.

Telles sont les hypothèses concernant l'étiologie de l'HNP, c'est dans cette voie que s'orientent maintenant les recherches.

+++++
+
+ T H E R A P E U T I Q U E +
+
+++++

Le traitement logique de l'HNP serait à visée étiologique, mais on ignore la nature du défaut globulaire. Les seules thérapeutiques utilisées jusqu'à ce jour sont plus ou moins efficaces et seulement palliatives.

1.- LES TRANSFUSIONS

Elles représentent la seule thérapeutique active de l'HNP.

- Les transfusions de sang complet isogroupe étaient utilisées dans un but substitutif depuis 40 ans au moins, mais elles étaient mal supportées : HAMBURGER & BERNSTEIN, en 1936, HAM en 1939 notaient que ces transfusions étaient suivies presque constamment d'une poussée d'hémolyse intravasculaire avec frissons, température, douleurs lombaires, ictère et hémoglobinurie et que ces incidents n'étaient pas dus à des incompatibilités sanguines. Malgré tout, les résultats à long terme étaient satisfaisants.

Pour DACIE (1954), cette amélioration clinique et hématologique s'explique par une correction partielle de l'anémie et une mise au repos momentanée de l'érythropoïèse qui fabrique moins d'hématies portant la tare HNP.

La réaction post-transfusionnelle n'est pas due à un conflit par incompatibilité ; l'injection de plasma seul est suivie de la même scène clinique. Les hématies du malade sont détruites et non pas les hématies transfusées (DACIE, 1948).

Pour CROSBY, c'est le "facteur hémolytique thermolabile" présent dans le plasma du donneur qui entraîne l'hémolyse des hématies HNP, on a identifié par la suite ce facteur avec les composants du complément présents à l'état normal dans le plasma.

Mais certaines réactions post-transfusionnelles particulièrement intenses sont dues vraisemblablement à la présence d'infimes quantités d'anticorps irréguliers dans le plasma du donneur.

- Aussi DACIE, en 1949, préconise les transfusions de globules rouges lavés au moins 3 fois en eau saline, ainsi débarrassés de toutes substances plasmatiques. Les réactions post-transfusionnelles sont moins fréquentes et la plupart des auteurs ont obtenu d'excellents résultats avec cette thérapeutique (DACIE, 1948 - CROSBY, 1953 - DE GRAILLY, 1958 - BEAL, 1959 - OLMER, 1966).

Mais certains malades atteints d'HNP à test de Ham positif supportent les transfusions de sang complet, tandis que d'autres présentent des réactions avec des globules lavés plus de 3 fois en eau saline. Dans de tels cas, il est difficile d'incriminer un apport supplémentaire en complément et properdine. On sait maintenant que le dosage du complément est normal au cours de la maladie et que la properdine, bien que variable, est toujours présente en quantité suffisante pour entraîner une certaine hémolyse. L'hémoglobinurie est pourtant moins intense quand on injecte au malade du sérum chauffé. Les isoagglutinines leucocytaires pourraient jouer un rôle dans cette réaction post-transfusionnelle, mais elle reste encore aujourd'hui un phénomène inexpliqué.

Ainsi, dans notre cas n° 6, les transfusions de GR lavés sont toujours suivies d'ictère, de température et d'hémoglobinurie. On a incriminé le rôle joué par l'ACD dans lequel sont suspendues les hématies, qui pourrait abaisser le pH plasmatique. L'administration de globules lavés et tamponnés a paru mieux supportée, mais ne supprime pas toute réaction post-transfusionnelle. Cette même malade n'a pas bénéficié, de façon évidente, de fortes doses de corticoïdes administrées juste avant les transfusions : l'hémoglobinurie post-transfusionnelle était un peu moins élevée lors des transfusions sous corticothérapie.

Quoi qu'il en soit, la majorité des malades est améliorée par les transfusions. Leur fréquence est commandée par l'intensité de l'hémolyse qui varie chez un même malade tout au cours de sa maladie. Chez nos malades, la fréquence des transfusions est commandée par l'état clinique plus que par le chiffre globulaire lui-même, de sorte qu'ils peuvent mener une vie subnormale.

Les hémolyses post-transfusionnelles sont exceptionnellement suivies de complications rénales. Une hémochromatose peut survenir après plusieurs années, mais cette éventualité reste rare. Quant à l'apparition d'isoanticorps anti-érythrocytaires, leucocytaires et plaquettaires, nous avons envisagé leur problème dans un chapitre précédent.

2.- MESURES QUI DIMINUENT L'ACTIVITE DES SUBSTANCES HEMOLYTIQUES PLASMATIQUES

- a) L'emploi des ALCALINS était basé sur le fait que l'hémolyse HNP in vitro survenait en milieu acide et que ce phénomène se produisait probablement in vivo.

HAM, en 1939, donne de fortes doses de Bicarbonate de Soude à une de ses malades (65 g/24 h) avec de bons résultats momentanés mais suivis, après l'arrêt du traitement, d'une recrudescence de l'hémolyse. Les hématies malades se sont accumulées dans le sang pendant toute la durée du traitement et leur lyse brutale survient dès que le pH plasmatique revient à un niveau normal. D'autres auteurs n'ont obtenu aucun résultat, même momentané, de sorte que cette thérapeutique est maintenant abandonnée.

- b) Les ANTICOAGULANTS. Leur utilisation était basée sur l'action hémolytante de la thrombine (CROSBY, 1950) et sur leur action antithrombotique.

- Les Antivitamines K

Leur effet est très discuté.

CROSBY (1950) constate chez deux malades une baisse de l'hémolyse après administration de Dicoumarol mais aucun effet n'est obtenu sur un 3ème malade. CROSBY recommande tout de même son utilisation lors des crises de déglobulisation, des céphalées et douleurs abdominales.

D'autres résultats sont contradictoires : Pour les uns, les malades bénéficient des anti-coagulants mais les crises hémolytiques sont fréquentes et intenses après l'arrêt du traitement (BAUER, 1955 - PERKINS, 1955 - ANDRE, 1963). Pour les autres, cette thérapeutique est sans action sur l'hémolyse (RAPPAPORT, 1956 - NUSSEY, 1956). HINZ, en 1966, chez 2 malades ne constate aucune diminution de l'hémoglobininémie plasmatique ni correction de la numération formule.

Par contre, l'intérêt des antivitamines K est certain dans les complications thrombotiques, lors des thromboses déclarées, ou bien comme traitement continu pour prévenir les thromboses.

- L'Héparine

à forte dose a une action antihémolytique certaine in vitro, qui s'explique par une activité anti-complémentaire et surtout antiproperdine ; mais de petites quantités d'Héparine in vitro entraînent une augmentation de l'hémolyse.

CROSBY, comme FRISTCHE et MARTIN, puis DACIE, pense que son emploi n'est pas recommandé malgré une action anti-hémolytique et anti-thrombotique certaine.

Nous-même avons utilisé le Tromexane puis l'Héparine dans le cas n° 5, lors des embols qui ont emporté la malade ; l'Héparine, dans ce cas, n'a pas déclenché de crises hémolytiques.

c) Le Dextran

Son emploi fut préconisé par CROSBY et BENJAMIN en 1958, puis par GARDNER et LAFORET en 1960. Ces derniers étudiaient les hématies de deux malades in vivo et in vitro en présence de Dextran. In vivo, ils assistaient à une diminution immédiate de l'hémolyse avec baisse progressive de l'hémoglobulinémie et de l'hémoglobulinurie sans rechute pendant quelques jours après l'arrêt du traitement, mais l'un des malades a présenté des hémorragies importantes avec épistaxis et gingivorragies. In vitro, une forte inhibition de l'hémolyse survenait avec des Dextran de haut poids moléculaire.

Les auteurs pensent que ces Dextran auraient la propriété d'inhiber le système properdine, plus récemment on aurait prouvé que l'inhibition portait sur les composants du complément. Mais GARDNER et LAFORET pensent qu'il est difficile d'obtenir in vivo les concentrations actives in vitro à cause des risques d'hémorragies.

BEAL, en 1964, rapporte un cas où le Dextran paraissait contrôler les douleurs abdominales et prévenait les crises hémolytiques.

Nous-même n'avons pas l'expérience de cette thérapeutique chez nos malades.

En somme, le Dextran apparaît intéressant dans le contrôle des crises hémolytiques mais, pour DACIE, il serait moins efficace que les transfusions bien que son action soit plus rapide.

3.- LES CORTICOIDES

- Dans les cas typiques d'HNP, les malades ne bénéficient pas de la corticothérapie. La plupart des auteurs sont d'accord sur ce point. Pour CROSBY (1953), elle intensifierait en outre les complications thrombotiques.

DACIE (1967) pense que leur usage est contre-indiqué dans les cas typiques d'HNP étant donné le peu d'efficacité qu'on peut en attendre et les complications inhérentes aux corticoïdes au long cours.

Pourtant, certains malades ont paru répondre favorablement à la corticothérapie, mais comme l'a écrit BEAL (1964), il pourrait s'agir de rémissions spontanées. D'après les études récentes de FIRKIN (1966), il semblerait que les corticoïdes interviennent dans le mécanisme d'action de C₃ lors de l'hémolyse immune, contrôlant ainsi les épisodes hémolytiques. Si ces faits se vérifient ultérieurement, la corticothérapie aurait une certaine valeur.

Nous-même avons constaté son intérêt dans le cas n° 2 où la corticothérapie contrôlait les crises de déglobulisation et maintenait le chiffre des globules blancs et des plaquettes à un taux subnormal, tout au moins pendant les premières années d'évolution de la maladie. Les rechutes surviennent toujours après interruption de la cortisone. Dans le cas n° 3, la cortisone apparut active sur les douleurs abdominales. Dans les autres cas, la corticothérapie a été tentée puis abandonnée après quelques mois devant son inefficacité.

- Les auteurs sont unanimes pour indiquer la corticothérapie dans les cas d'HNP associée à une insuffisance médullaire. DACIE propose une dose moyenne (par exemple 20 mg de Prednisone par jour) suffisante pour rétablir la numération formule dans la plupart des cas.

4.- LES ANDROGENES

Récemment, on a proposé de traiter les malades par les androgènes.

HARTMANN(1965) traite 6 malades avec 15-60 mg de Fluoxymestérone associé à du Fer par la bouche. Il obtient chez 5 d'entre eux de bons résultats : l'anémie est corrigée et pendant plusieurs mois aucune poussée hémolytique n'est apparue.

L'intérêt des androgènes existe surtout dans les formes pancytopeniques : leur effet de stimulation médullaire compenserait la destruction chronique des globules rouges et élèverait également le chiffre des globules blancs et des plaquettes.

Leur rôle comme protecteurs de l'hémolyse est plus discutable.

5.- D'AUTRES TRAITEMENTS ont été proposés.

a) L' α Tocophérol Phosphate

C'est un anticoagulant qui serait intéressant par une action antithrombine:

WILLIAM et CLAPP, en 1953, constatent une inhibition de l'hémolyse in vitro ; par contre, son action in vivo n'est pas évidente. De gros inconvénients sont représentés par des douleurs aux points d'injection et les réactions générales qui peuvent survenir.

- b) Une nouvelle possibilité thérapeutique a été décrite par FELTEN en 1964. Il essaie de scinder les macroglobulines plasmatiques, en particulier la properdine, par la PENICILLAMIDE (dérivé mercaptene) et réussit à inhiber l'hémolyse dans le sérum acidifié in vitro. In vivo, il n'a pu obtenir des concentrations suffisantes de pénicillamide.
- c) BEUTLER en 1964 a proposé le 6 MERCAPTOPURINE. Il pense que si les hématies malades proviennent de la prolifération d'un clone cellulaire anormal, on pourrait bloquer sa reproduction par les antimitotiques. De tels traitements sont restés sans résultats.

6.- LA SPLENECTOMIE

Elle était pratiquée fréquemment lorsqu'on connaissait peu de choses sur le mécanisme de l'HNP. CROSBY (1953) la considérait pourtant comme inefficace et dangereuse tant par les risques immédiats : mort par collapsus, hémorragies, recrudescence de l'hémolyse, que par les complications thrombotiques et infectieuses. Sur 34 malades splénectomisés, il rapporte que 3 étaient morts dans les suites de l'intervention.

Actuellement, on pense qu'elle est inutile dans la plupart des cas ; elle peut être suivie de rémissions transitoires mais chez des malades splénomégaliqes (VACCARI, 1957 - DACIE et LEWIS, 1961 - ANDRE, 1963 - BEAL, 1964).

De très nombreuses publications font état des risques de la splénectomie dans l'HNP. Nous-même avons perdu une malade un mois après l'intervention (cas n° 3) de complications thrombotiques et infectieuses résistantes aux anticoagulants et antibiotiques, alors que cette malade bénéficiait sur un autre plan de l'intervention puisque les globules blancs et les plaquettes étaient revenus à une valeur normale.

La splénectomie doit être réservée aux formes d'HNP associée à une pancytopénie dans lesquelles les tests isotopiques montrent un hypersplénisme. Sous couvert de transfusions antibiotiques et anticoagulants, la mortalité post-opératoire est considérablement réduite. DACIE pense que, dans de tels cas seulement, on peut envisager la splénectomie.

Dans le cas n° 4, la splénectomie fut suivie d'une guérison complète et définitive de la leucothrombopénie. L'hémolyse qui était due en partie à l'hypersplénisme a également rétrocedé puisque, depuis cette date, l'état du malade n'a plus nécessité de transfusions.

TRAITEMENT DES COMPLICATIONS

- 1) Nous avons déjà envisagé l'intérêt d'ANTICOAGULANTS.
- 2) Restent les ANTIBIOTIQUES lors des complications infectieuses. Ils ont changé le pronostic de l'HNP car autrefois les malades mouraient fréquemment de tuberculose, septicémie, etc...
- 3) Parfois la perte en fer est telle que les malades demandent un apport extrinsèque. Ce FER peut entraîner une recrudescence de l'hémolyse lorsqu'il est donné par voie intra musculaire aussi son apport doit être buccal.

Pour DACIE, on doit le réserver aux malades très hypochromes dont toutes les réserves sont épuisées.

Cette thérapeutique n'a jamais été nécessaire chez nos malades.

Ces nombreuses possibilités thérapeutiques que nous avons envisagées, cachent notre impuissance à traiter la maladie de Marchiafava Micheli.

On retiendra que les transfusions de globules rouges lavés sont la seule thérapeutique efficace.

Le Dextran doit être réservé aux crises hémolytiques chez des malades dont les réactions post-transfusionnelles sont très intenses.

Les Corticoïdes et les Androgènes sont utiles dans les formes associées à une insuffisance médullaire et la Splénectomie chez des malades pancytopéniques avec hypersplénisme.

++++++
+ CONCLUSION +
++++++

A la lumière de la littérature et de nos observations, nous pouvons conclure que "l'Hémoglobinurie Nocturne Paroxystique" est une anémie hémolytique acquise rare mais intéressante

parce que ses manifestations cliniques sont multiples et diffèrent le plus souvent de la forme historique,

parce que son diagnostic repose sur des critères purement biologiques, et que son étiologie et la nature de l'anomalie fondamentale restent encore inconnues.

- 1) LA FORME CLINIQUE TYPIQUE est très évocatrice et consiste en une anémie hémolytique chronique avec crises d'hémoglobinurie paroxystique nocturne, hémossidérinurie permanente et hyposidérémie. Une leucothrombopénie lui est le plus souvent associée.

Les FORMES CLINIQUES ATYPIQUES sont les plus fréquentes et nos six cas se sont présentés ainsi. On retiendra surtout les débuts à type d'insuffisance médullaire, de thromboses ou d'épisodes infectieux, ces différentes manifestations pouvant également compliquer la forme typique de la maladie.

- 2) Il faut signaler la fréquence de l'association de l'HNP avec une insuffisance médullaire, parfois première en date : l'HNP apparaît alors comme une complication de l'aplasie.

- 3) Les TESTS BIOLOGIQUES in vitro sont essentiels. Ce sont :

- Le test d'hémolyse dans le sérum acidifié (Test de Ham).
- Le test d'hémolyse par le sérum acidifié en présence de Thrombine (Test de Crosby).
- Le test d'hémolyse par un sérum humain très dilué comme source de complément et un sérum hémolytique anti I comme amorceur ("Four tube complement sensitivity test" de Rosse et Dacie).
- Le test d'hémolyse par un sérum humain compatible dont on a abaissé la force ionique par une solution de sucre ("Sugar test water", Hartmann),

La positivité d'un seul de ces tests est suffisante pour affirmer l'HNP, même en présence des manifestations cliniques les moins évocatrices, car ils révèlent tous l'extrême sensibilité au complément des hématies.

Chez nos malades, nous avons utilisé le test de Crosby.

Aucune épreuve spécifique n'est capable de révéler l'anomalie des globules blancs et des plaquettes.

4) L'hémolyse est de siège intravasculaire et d'origine globulaire.

On ignore la nature exacte du défaut érythrocytaire, mais il se situe sur la membrane et se traduit par une plus grande sensibilité des hématies à l'action du complément. Tout facteur capable de favoriser l'activation du complément in vivo et in vitro entraîne une crise hémolytique : anticorps antibactériens et antiviraux, Properdine, variations de pH, etc... Une hémolyse minime et chronique est même possible chez ces malades par les petites quantités de complément présentes à l'état normal dans le plasma. Les hématies normales placées dans les mêmes conditions restent intactes.

On ignore la nature des défauts leucocytaires et plaquettaires.

5) PATHOGENIE : Il s'agirait d'une mutation au niveau des chromosomes 21-22 de la cellule souche hématopoïétique. Elle serait provoquée par certaines agressions : d'origine toxique, virale, etc.. Il s'ensuivrait un clone cellulaire anormal qui se reproduirait indéfiniment.

Plusieurs mutations peuvent se succéder dans le temps, entraînant la coexistence de plusieurs populations cellulaires atteintes à des degrés différents, ce que les explorations isotopiques mettent souvent en évidence.

6) Il n'existe aucun TRAITEMENT étiologique et la seule thérapeutique efficace est représentée par les transfusions de globules rouges débarrassés de tout revêtement plasmatisque.

La corticothérapie et les androgènes sont utiles en cas d'insuffisance médullaire associée et la splénectomie en cas d'hypersplénisme.

7) Actuellement, l'HNP semble constituer une entité plus biologique que clinique.

Par les nombreuses études qu'elle a suscitées, elle a permis de mieux comprendre les mécanismes de l'hémolyse immune classique et elle a fait progresser nos connaissances sur la structure de la membrane érythrocytaire.

Le Président de la Thèse :

[Signature]
P. Chazat

VU, le Doyen :

[Signature]

J.E. C...



VU et permis d'imprimer

LYON, le 30 MAI 1968

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université,

[Signature]
P. LOUIS

+++++
+ B I B L I O G R A P H I E +
+
+++++

ALTMAN K. & Coll.

Some aspects of the metabolism of red blood cells from patients with hemolytic anemias.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 1958, 75, 142.

ALTMAN K. & Coll.

Abnormalities of carbohydrate metabolism of erythrocytes from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

J. Clin. Invest. 1957, 36, 809.

ANDRE R. & Coll.

Remarques sur un cas de maladie de Marchiafava-Micheli, évoluant longtemps sous l'aspect d'une pancytopenie chronique.

Presse Méd. 1963, 71, 610.

AUDITORE J.V.

Highly purified thrombin, esterase thrombin and the paroxysmal nocturnal hemoglobinuria system.

Amer. J. Clin. Path. 1960 a, 34, 21.

AUDITORE J.V.

Effect of streptikinas, epinephrine and plasmin on the paroxysmal nocturnal hemoglobinuria serum hemolytic system.

J. Appl. Physiol. 1960 b, 15, 275.

AUDITORE J.V. & Coll.

Potassium transport in the acetylcholinesterase-deficient erythrocytes of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)

J. Clin. Invest. 1959, 38, 702.

AUDITORE J.V. & Coll.

Role of pH and thrombin in the PNH hemolytic system.

J. Appl. Physiol. 1960, 15, 25.

AUDITORE J.V. & Coll.

The erythrocyte acetylcholinesterase enzyme in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Arch. Path. (Chicago), 1960, 69, 534.

BARRY G., FIRKIN, JAMES S., WILEY

The red cell membrane and its disorders. Progress in hematology. 1966, Vol.V, edited by E.B. Brown and C.V. Moore, p. 26-59, Heineman Medical Books, London.

BARRY R.M.

The phospholipid distribution in the erythrocyte in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Brit. J. Haemat., 1959, 5, 212.

BEAL R.W. & Coll.

The syndrom of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Amer. J. Med., 1964, 37, 899.

BEUTLER E. & COLLINS Z.V.

The effect of 6-mercaptopurine (6-MP) administration in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Abstracts Xth Congr. Int. Soc. Haemat., Stockholm, 1964, B.8, Munksgaard, Copenhagen.

BEUTLER E. & Coll.

Chromosome-21 and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Blood, 1964, 24, 160.

BLUM S.F. and GARDNER F.H.

Intestinal infarction in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

New Engl. J. Med. 1966, 274, 1137.

BORGHETTI A. & Coll.

Su di alcuni aspetti patogenetici dell'emoglobinuria parossistica notturna.

G. Clin. Med., 1965, 46, 429.

BOUSSER J. & VERNANT P.

Etude clinique, sérologique et thérapeutique de la maladie de Marchiafava-Micheli.

Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 1949, 65, 1030.

BOUSSER J., REVUZ J.

L'HNP ou maladie de Marchiafava-Micheli.

La Revue du Praticien, 1966, T. XVII, 17, 2493.

BRADLOW B.A.

Liberation of material with platelet-like coagulant properties from intact red cells and particularly from reticulocytes.

Brit. J. Haemat., 1961, 7, 476.

BRADLOW B.A. & Coll.

Erythrocyte phospholipids : quantitative thin-layer chromatography in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and hereditary spherocytosis.

Brit. J. Haemat., 1965, 11, 315.

BRADLOW B.A. & RUBENSTEIN R.

Erythrocyte phospholipids in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

S. Afr. J. Med. Sci. 1964, 29, 36.

BRAUNSTEINER H. & Coll.

Confirmation of a structural abnormality in the stroma of erythrocytes from paroxysmal nocturnal hemoglobinuria after hemolysis in distilled water.

Blood, 1956, 11, 753.

BRIZARD C.P. & Coll.

Anémie hémolytique type Marchiafava-Micheli à début pancytopénique sans hémoglobinurie.

Lyon Méd. 1965 (28 mars), 213, 937-44.

BRULE M. & Coll.

Un nouveau cas d'anémie hémolytique avec hémoglobinurie et hémosidénurie.

Presse Méd. 1938, 46, 1326.

BUELL A. & METTIER S.R.

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with hemolytic anemia (Marchiafava-Micheli syndrome).

J. Lab. Clin. Med. 1941, 26, 1434.

CAROLI J. & Coll.

A propos d'un nouveau cas de maladie de Marchiafava-Micheli. Etude de l'hémolyse à l'étuve à 37°.

Sem. Hôp. Paris, 1949, 25, 1759.

CECCHI E. & CONESTABILE E.

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Electron-microscopic study of red blood-cells.

Lancet, 1957, II, 466.

CLAPP M.P. & Coll.

Observations on the hemolytic mechanism of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Demonstration of the activity of at least two serum factors in PHN hemolysis.

Blood, 1952, 7, 1117.

COLOMBANI J.

Physiopathologie de l'hémoglobinurie nocturne paroxystique.

Rev. Franc. Et. Clin. Biol. Paris, 1960, 5, n° 6 juin-juillet, 621-627.

CROIZAT P., GUICHARD A., REVOL L., CREYSSEL R., MEUNIER

Etude anatomo-clinique et chimique d'un cas de maladie de Marchafava-Micheli.

Sang, 1948, 19, 218.

CROSBY W.H.

Observations on the hemolytic mechanism in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

J. Clin. Invest. 1949, 28, 776.

CROSBY W.H.

The relation of the clotting mechanism and the hemolytic system in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

J. Clin. Invest. 1950a, 29, 807.

CROSBY W.H.

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. A specific test for the disease based on the ability of thrombin to activate the hemolytic factor.

Blood, 1950 b, 5, 843.

CROSBY W.H.

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. A classic description by Paul Strübing in 1882 and a bibliography of the disease.

Blood, 1951, 6, 270.

CROSBY W.H.

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Plasma factors of the hemolytic system.

Blood, 1953 a, 8, 444.

CROSBY W.H.

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Relation of the clinical manifestations to underlying pathogenic mechanisms.

Blood, 1953 b, 8, 769.

CROSBY W.H. & BELL J.C.

Hémoglobinurie nocturne paroxystique. Etudes expérimentales sur le rôle du dioxyde de carbone dans le mécanisme de l'hémolyse.

Rev. Hémat. 1951, 6, 299.

CROSBY W.H. & BENJAMIN N.R.

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : the role of properdin in the diagnostic thrombin test.

Blood, 1958 a, 13, 684.

CROSBY W.H. & BENJAMIN N.R.

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : the effect of dextran on hemolysis in vitro.

Acta Hémat. (Basel), 1958 b, 19, 193.

CROSBY W.H. & BENJAMIN N.R.

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : the role of antibodies in the diagnostic thrombin test.

Blood, 1960, 15, 505.

CROSBY W.H. & DAMESHEK W.

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. The mechanism of hemolysis and its relation to the coagulation mechanism.

Blood, 1950, 5, 822.

DACIE J.V.

Transfusion of saline-washed red cells in nocturnal hemoglobinuria.

Clin. Sci. 1948, 7, 65.

DACIE J.V.

Diagnosis and mechanism of hemolysis in chronic hemolytic anemia with nocturnal hemoglobinuria.

Blood, 1949 a, 4, 1183.

DACIE J.V.

The haemolytic anaemias : congenital and acquired.

Churchill, London, 1954.

DACIE J.V.

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Proc. Roy. Soc. Med. 1963, 56, 587.

DACIE J.V.

The haemolytic anaemias.

Part. IV, London, J. & A. Churchill LTD, 1967, 1128-1260.

DACIE J.V. & FIRTH D.

Blood transfusion in nocturnal haemoglobinuria.

Brit. Med. J., 1943 i, 626.

DACIE J.V. & GILPIN A.

Refractory anaemia (Fanconi type). Its incidence in three members of one family, with in one case a relationship to chronic haemolytic anaemia with nocturnal haemoglobinuria.

Arch. Dis. Childr. 1944, 19, 155.

DACIE J.V. & LEWIS S.M.

Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria : variation in clinical severity and association with bone-marrow hypoplasia.

Brit. J. Haemat. 1961, 7, 442.

DACIE J.V. & Coll.

Comparative sensitivity of the erythrocytes in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria to haemolysis by acidified normal serum and by high titre cold antibody.

Brit. J. Haemat. 1960, 6, 362.

DAMESHEK W.

Riddle : What do aplastic anemia, PHN and "hypoplastic leukemia" have in common.

Blood, 1967, 30, 251-4.

DAUSSET J. & Coll.

Leukoagglutinins. V. Leukoagglutinins in chronic idiopathic or symptomatic pancytopenia and in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Blood, 1954, 9, 696.

DAUSSET J. & Coll.

Etude immunologique de neuf cas de syndrome de Marchiafava-Micheli.

Sem. Hôp. Paris, 1956, 32, 366.

DE SANDRE G. & GHIOTTO G.

An enzymic disorder in the erythrocytes of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : a deficiency in acetylcholinesterase activity.

Brit. J. Haemat. 1960, 6, 39.

DE SANDRE & Coll.

Erythrocytic acetylcholinesterase activity in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Proc. 9th Congr. Europ. Soc. Haemat., Lisbon 1963, 11/1, 775, Karger, Basel and New York.

ENNEKING J.

Eine neue form intermittierender Hämoglobinurie (Haemoglobinuria paroxysmalis nocturna).

Klin. Wschr. 1928, 7, 2045.

EYRAUD Ch., THOMASSET A., LILLE R. & BERTHE D.

Caractérisation par méthode électrique d'un suspensoïde capacitif. Application à un milieu de sang humain.

C.R. Acad. Sc. Paris (7 août 1967), T. 265, 508-511.

FAYOS J. & Coll.

A spetti dell'emolisi 'in vitro' et 'in vivo' nell'emoglobinuria parossistica notturna.

Minerva Med (Torino), 1964, 46, 443.

VON FELTEN A.

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie : in vitro und in vivo Untersuchungen über die Beeinflussbarkeit der Hämolyse mit einer Mercaptanverbindung (Penicillamin).

Acta Haemat. (Basel), 1964, 32, 168.

VON FELTEN A. & FRICK P.G.

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie : in vitro und in vivo Untersuchungen über die Hemmung der Hämolyse mit einer Mercaptanverbindung (Penicillamin).

Schweiz. Med. Wschr. 1964, 94, 1389.

FERRARI S. & Coll.

Study of chromosomes in a case of Marchiafava-Micheli's disease.

Garr. Int. Med. Chir. 1965 (31 aug.), 70, 1355-9.

FIRKIN B.G. & Coll.

The effects of trypsin and chymotrypsin on the acetylcholinesterase content of human erythrocytes.

Aust. Ann. Med. 1963, 12, 26.

FLEXNER J.M. & Coll.

Thrombin generation and clot retraction studies in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Amer. J. Clin. Path. 1960, 33, 6.

FORMIJNE P. & Coll.

Determination of phospholipid fractions in the human erythrocyte.

Clin. Chim. Acta, 1957, 2, 25.

FRITZSCHE W. & MARTIN H.

Properdin und Hämolyse. Zur Hemmung der Hämolyse der Erythrocyten von Kranken mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie durch Heparin.

Klin. Wschr. 1957, 35, 1166.

GAITHER J.C.

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. A successful imposter.

New Engl. J. Med. 1961, 265, 421.

GHIOTTO G. & Coll.

Anemia emolitica autoimmune con sovrapposizionz successiva di un quadro frusto di malattia di Marchiafava-Micheli.

Acta Med. Patav. 1964, 24 (suppl.), 82.

DE GIER J. & Coll.

Phospholipid and fatty acid characteristics of erythrocytes in some cases of anemia.

Brit. J. Haemat. 1964, 10, 246.

GIVONE S.

Considerazioni patogenetiche sull'emoglobinuria parossistica notturna (malattia di Marchiafava-Micheli). A proposito di un caso insorto in et a pediatrica.

Minerva Pediat. (Torino), 1961, 13, 1074.

GOLDIN A.R. & Coll.

Malathion poisoning with special reference to the effect of cholinesterase inhibition on erythrocyte survival.

New Engl. J. Med. 1964, 271, 1289.

DE GRAILLY R., MOULINIER J., LEURET J.P., DULOU S.

Le mécanisme physiopathologique de la maladie de Marchiafava-Micheli. Rôle de la properdine à propos de deux cas nouveaux. Examen des hématies des malades au microscope électronique.

Presse Med. 1958, 66, 240.

GULL W.W.

A case of intermittent haematuria, with remarks.

Guy's Hosp. Rep. 1866, 12, 381.

HAM T.H.

Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. A study of the mechanism of hemolysis in relation to acid-base equilibrium.

New Engl. J. Med. 1937, 217, 915.

HAM T.H.

Studies on destruction of red blood cells.

I.- Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : an investigation of the mechanism of hemolysis, with observations on five cases.

Arch. Intern. Med. 1939, 64, 1271.

HAM T.H.

Studies on destruction of red blood cells.

II.- Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : certain immunological aspects of the hemolytic mechanism with special reference to serum complement.

J. Clin. Invest. 1939, 18, 657.

HARRIS I.M. & Coll.

Abnormality of phospholipids in red cells of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Brit. Med. J. II, 1276.

HARTMANN (R.C.) & AUDITORE J.V.

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : I. Clinical studies.

Amer. J. Med. 1959, 27, 389.

HARTMANN R.C. & Coll.

Erythrocyte acetylcholinesterase defect in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.
J. Clin. Invest. 1958, 37, 900.

HARTMANN R.C. & JENKINS D.E. Jnr

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : current concepts of certain pathophysiological features.

Blood, 1965, 25, 850.

HARTMANN R.C. & JENKINS D.E. Jnr

The "sugar-water" test for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

New Engl. J. Med. 1966, 275, 165.

HEGGLIN R. & MAIER C.

The "heat resistance" of erythrocytes. A specific test for the recognition of Marchiafava's anemia.

Amer. J. Med. Sci. 1944, 207, 624.

HELLEM A.J. & SKANG O.E.

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. II. Permeability and phosphate turn over in the red blood cells.

Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1955, 7, 121.

HERZ F. & Coll.

Acetylcholinesterase inactivation of enzyme-treated erythrocytes.

Nature (Lond.), 1963, 200, 901.

HICKEY M.D. & MALLEY L.K.

Chronic haemolytic anaemia with haemoglobinuria. The Marchiafava-Micheli syndrome.

Quart. J. Med. 1948, 17, 1.

HIJMAN VAN DEN BERGH A.A.

Ictère hémolytique avec crises hémoglobinuriques. Fragilité globulaire.

Rev. Med. 1911, 31, 63.

HINZ C.F. Jnr

The hemolytic reaction in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Progress in Hematology, Vol. V, edited by E.B. Brown and C.V. Moore, 1966, p. 60. Heinemann Medical Books, London.

HINZ C.F. Jr & Coll.

Requirement for properdin in hemolysis of human erythrocytes treated with tannic acid.

Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.), 1957, 94, 230.

HINZ C.F. Jr & DALLAS M.J.

The mechanism of action of preparations of thrombin on hemolysis of red cells from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

J. Lab. Clin. Med. 1958, 52, 282.

HINZ C.F. Jr & Coll.

Properdin : a specific hemolytic factor in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

J. Lab. Clin. Med. 1954, 44, 811.

HINZ C.F. Jr & Coll.

The properdin system and immunity. IV. The hemolysis of erythrocytes from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

J. Clin. Invest. 1956, 35, 453.

HOFFMAN B.J. & KRACKE R.R.

Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Case report with experimental studies.

J. Lab. Clin. Med. 1943, 28, 817.

HOFFMAN B.J. & POWELL V.E.

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with ACTH without benefit.

Blood, 1952, 7, 1038.

HUNTER J. & NELSON M.G.

Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.

Irish J. Med. Sci. 1966, Sixth series (n° 485), p. 203.

HUTT M.P. & Coll.

Renal pathology in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. An electron microscopic illustration of the formation and disposition of ferritin in the nephron.

Amer. J. Med, 1961, 31, 736.

ISHIKAWA Y. & Coll.

Case of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and consideration of the cases in Japan reported in literature.

Jap. J. Clin. Med. 1965, (nov.), 23, 2268-70.

ISLIKER H.

The properdin system and its significance in immunopathology. In Immunopathology. 1st International Symposium, p. 29, Ed. P. Graber and P. Miesher. Schwabe, Basel, 1959.

IZAK G. & Coll.

Studies of the red cell defect in PNH.

Brit. J. Haemat. 1967, 13, 809.

JAMAIN B., BOUSSER J., JALLUT & BONHOMME J.

Hémoglobininurie paroxystique nocturne (maladie de Marchiafava-Micheli) et grossesse.

Bull. Fed. Gynec. Obstét. Franc. 1964, 7, 155.

JEANNET M. & HASSIG A.

The role of lypophosphatides and fatty acids in haemolysis (a conceptual review).

Vox Sang. (Basel), 1964, 9, 113.

JENKINS D.E. Jr & Coll.

Erythrocyte complement coating in the acid hemolysin and thrombin tests of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Amer. Soc. Haemat. 5th Annual Meeting, Columbus, Ohio, Nov. 1962

Blood, 1962, 20, 788.

JENKINS D.E. Jr & Coll.

Detection of complement components on unlysed erythrocytes from acid hemolysis and thrombin test reactions in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

J. Clin. Invest. 1966, 45, 796.

JENKINS D.E. Jr & Coll.

Studies of bovine thrombin enhancement of acid hemolysin reaction of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

J. Clin. Invest. 1964, 43, 1275.

JENKINS D.E. Jr & Coll.

Serum red cells interactions at low ionic strenght : erythrocyte complement coating and hemolysis of PNH cells.

J. Clin. Invest. 1967, 46, 753-61.

JOHNS R.J.

Familial reduction in red cell cholinesterase.

New Engl. J. Med. 1962, 267, 1344.

JORDAN F.L.J.
Etudes sur l'hémoglobinurie.
Acta Med. Scand. 1938, 95, 319.

KAN S.Y. & GARDNER F.H.
Life span of reticulocytes in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.
Blood, 1965, 25, 759.

KAPLAN M.E. & Coll.
Serum anti- γ globulin factors in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.
Blood, 1966, 28, 446.

KIRCHMAYER S. & Coll.
Erythrocytin activity of normal erythrocytes and in some erythrocytopathies.
Pol. Med. J. 1966, 6, 203-212.

KIRCHMAYER S. & Coll.
On the effect of hemolysis on the blood coagulation system in PNH from the view
point of thromboelastographic studies.
Folia Haemat. (Leipzig), 1964, 315-27.

KIRCHMAYER S. & Coll.
On the erythrocytic activity of erythrocytes in PNH and pernicious anemia.
Ges Inn. Med. 1965 (15 Apr.), 20 suppl. 342-43.

KUNMER H.
Radioisotopenuntersuchungen bei der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie.
Schweiz. Med. Wschr. 1963, 93, 1506.

LANDY M. & SHEAR M.J.
Polysaccharides of mammalian derivation. Their biological activities including
interaction with properdin.
Trans. 6th Congr. Europ. Soc. Haemat. Copenhagen, 1957, Part. 2, p. 916. Karger,
Basel & New York.

LASCH H.G.
Anticoagulant therapy of Marchiafava-Micheli anemia.
Thromb. Diath. Haemorrh. Suppl. 1964, 12, 109.

LEIBETSEDER F. & AHRENS E.H. Jr

The fatty-acid composition of red cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.
Brit. J. Haemat. 1959, 5, 356.

LEPINE R.

Contribution à l'étude de l'hémoglobinurie paroxystique.
Revue Mens. Med. Chir. 1880, 4, 722.

LEVRAT M., TRUCHOT R. & TISSOT A.

A propos d'un cas de maladie de Marchiafava-Micheli.
In Lyon Med. 1964, 212, n° 50, p. 1483-90.

LEWIS S.M. & DACIE J.V.

Neutrophil (leucocyte) alkaline phosphatase in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.
Brit. J. Haemat. 1965, 11, 549.

LEWIS S.M. & DACIE J.V.

The aplastic anaemia paroxysmal nocturnal hemoglobinuria syndrome.
Brit. J. Haemat. 1967, 13, 236.

LEWIS S.M. & Coll.

Comparison of the sensitivity to agglutination and haemolysis by a high titre cold antibody of the erythrocytes of normal subjects and of patients with a variety of blood diseases including paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.
Brit. J. Haemat. 1961, 7, 64.

LEWIS S.M. & Coll.

Electron microscope studies of the red cell in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.
Brit. J. Haemat. 1965, 11, 689.

LORIE Y. & Coll.

Changes in clotting system of the blood in Marchiafava-Micheli disease.
Fed. Proc. (Transl. Suppl.) 1964 (Nov.-Déc.), 23, 1226-30.

Mc DOUGAL R.A. & Coll.

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in a negro child.
J. Dis. Child. 1959, 97, 92.

Mc KELLAR M. & DACIE J.V.

Thromboplastic activity of the plasma in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.
Brit. H. Haemat., 1958, 4, 404.

MANCHESTER R.C.

Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.
Ann. Intern. Med. 1945, 23, 935.

MARCHAL G., LEROUX M.E., DUHAMEL G.

Deficiencia en un profactor plasmático y sérico de la tromboplastina (pro-
factor C ?) al curso d'un síndrome de Marchiafava-Micheli.
Sang, 1959, 30, 181.

MARCHIAFAVA E.

Anemia emolitica con emosiderinuria perpetua.
Policlinico, Sez. Med. 1928, 35, 109.

MARCHIAFAVA E.

Anemia emolitica con emosiderinuria perpetua.
Policlinico, Sez. Med. 1931, 38, 105.

MARTIN H. & VOSS J.

Weitere Untersuchungen zum Hämolysemechanismus bei der paroxysmalen nächtlichen
Hämoglobinurie (Anaemia Marchiafava-Micheli).
Klin. Wschr. 1955, 33, 217.

MATTHES M. & Coll.

Klinische und experimentelle Studien zur chronischen hämolitischen Anämie mit
nächtlicher Hämoglobinurie (Typ Marchiafava-Micheli).
Acta Haemat. (Basel), 1951, 5, 193.

MENDEL J.L. & Coll.

Thrombin generation studies on a case of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.
Brit. J. Haemat. 1956, 2, 194.

MENGEL C.E. & Coll.

Coexistent paroxysmal nocturnal and cold hemoglobinuria preceded by aplastic
anemia : a case report and family study.
Blood, 1964, 24, 451.

MENGEL C.E. & KANN H.E. Jr

A new mechanism of hemolysis in PHN (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria).
Clin. Res. 1965, 13, 278.

MENGEL C.E. & Coll.

Increased hemolysis after intramuscular iron administration in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Report of six occurrences in four patients and speculations on a possible mechanism.

Blood, 1965, 26, 74.

METZ J. & Coll.

The acetylcholinesterase activity of the erythrocytes in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in relation to the severity of the disease.

Brit. J. Haemat. 1960, 6, 372.

METZ J. & Coll.

Failure of in vivo inhibition of acetylcholinesterase to affect erythrocyte life-span : the significance of the enzyme defect in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Brit. J. Haemat. 1961, 7, 458.

MICHELI F.

Anemia emolitica con emosiderinuria perpetua.

Policlino, Sez, Prat., 1928, 35, 2574.

MILLOT P.

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : consideration on a case.

Concours Med., 1965, (27 mars), 87, 2201-2.

MORLEY A.A.

Adrenal steroids and hemolysis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Lancet, 1967, 2, 448-50.

MULDOWNEY E.P. & Coll.

Red-cell survival in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : effect of phénindione and cortisone.

Brit. Med. J., 1957, II, 1277.

MUNN J.I. & CROSBY W.H.

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Evidence of defect of red cell stroma manifested by abnormalities of lipids.

Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.), 1957, 96, 480.

MYHRE E. & FLATMARK T.

Reticulocyte destruction in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Brit. J. Haemat., 1962, 8, 48.

NAJEAN Y. & Coll.

L'érythrocinétique dans l'HNP.

Nouv. Rev. Franc. D'Hématologie, 1966, 6, 611-622.

NATHAN D.G. & Coll.

Studies of erythrocyte spicul formation in haemolytic anemia.

Brit. J. Haemat. 1960 (Jul.), 12, 385-95.

NEWCOMB T.F. & GARDNER F.H.

Thrombin generation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Brit. J. Haemat. 1963, 9, 84.

NUSSEY A.M. & DAWSON D.W.

Paroxysmal nocturna hemoglobinuria. Case study including evidence of affection of the marrow in the disease.

Blood, 1956, 11, 757.

OLMER J. & Coll.

Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, Marchiafava-Micheli Disease.

Marseille Med. 1965 (Déc.), 102, 803-14.

PAVLIC G.J. & Coll.

Megaloblastic crisis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

New Engl. J. Med. 1965 (oct.), 273, 289-92.

PENNY R. & GALTON D.A.G.

Studies on neutrophil function. II. Pathological aspects.

Brit. J. Haemat. 1966, 12, 633.

PENSKY J. & Coll.

Properties of highly purified human properdin.
Fed. Proc. 1964, 23, 505.

PERRINE R.P. & GELPI A.P.

The sickle cell paroxysmal nocturnal hemoglobinuria syndrome.
Amer. J. Med., 1964, 37, 659.

PHILLIPS G.B. & ROOME N.S.

Quantitative chromatographic analysis of the phospholipids of abnormal human red blood cells.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.), 1962, 109, 360.

PIERCE P.P. & Coll.

Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Report of a case with marked thrombocytopenia in a five year old child.
J. Pediat., 1943, 22, 30.

POZZA G. & Coll.

Su un caso di emoglobinuria parossistica notturna insorta in soggetto splenectomizzato.
Haemat. Lat. 1954, 8, 45.

QUAGLIANA J.M. & Coll.

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria following drug-induced aplastic anemia.
Ann. Intern. Med., 1964, 61, 1045.

ROSS J.D. & ROSEMBAUM E.

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria presenting as aplastic anemia in a child.
Case report with evidence of deficient leukocyte acetylcholinesterase activity.
Amer. J. Med. 1964, 37, 130.

ROSSE W.F. & Coll.

The role of complement in the sensitivity of the paroxysmal nocturnal haemoglobinuria red cell to immune lysis.
Bibl. Haemat. 1965, 23, 11-8.

ROSSE W.F. & DACIE J.V.

Complement and the paroxysmal nocturnal hemoglobinuria red cell.

In Complement, a Ciba Foundation Symposium, p. 343, Ed. Wolstenholme, G.E.W. and Knight, J. Churchill, London, 1965 a.

ROSSE W.F. & DACIE J.V.

The role of complement in the sensitivity of the paroxysmal nocturnal hemoglobinuria red cell to immune lysis.

Proc. 10th Congr. Int. Soc. Blood Transfusion, Stockholm, 1964.

Bibl. Haemat., 1965 b, Fasc. 23, Pt 1, P. 11, Karger Basel.

ROSSE W.F. & DACIE J.V.

Immune lysis of normal human and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) red blood cells. I. The sensitivity of PNH red cells to lysis by complement and specific antibody.

J. Clin. Invest. 1966 a, 45, 736.

ROSSE W.F. & DACIE J.V.

Immune lysis of normal human and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria red blood cells. II. The role of complement components in the increased sensitivity of PNH red cells to immune lysis.

J. Clin. Invest., 1966 b, 45, 749.

ROSSE W.F. & Coll.

Immune lysis of normal human and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) red blood cells. III. The membrane defects caused by complement lysis.

J. Exp. Med. 1966, 123, 969.

SCIALOM C., NAJEAN Y. & BERNARD J.

Intérêt clinique du dosage de l'acétylcholinestérase érythrocytaire.

Nouv. Rev. Hémat. 1964, 4, 701.

SCOTT J.G. & Coll.

Studies on the mechanism of in vitro acid hemolysis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Blood, 1967, 29, 761-9.

SCOTT R. & Coll.

The Marchiafava-Micheli syndrome of nocturnal haemoglobinuria with haemolytic anaemia.

Quart. J. Med., 1938, 7, 95.

SIRCHIA G. & Coll.

The action of two sulphydryl compounds on normal human red cells : relationship to red cells of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Blood, 1965, 25, 502.

SIRCHIA G. & Coll.

The erythrocytic reduced glutathione in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Haemat. Lat., 1964, 7, 273.

SIRCHIA G. & Coll.

Emoglobinuria parossistica notturna. Studio di due casi.

Haemat. Lat., 1964, 7, 203.

STATS D. & Coll.

Hemolytic anemia with hemoglobinuria.

Amer. J. Clin. Path. 1948, 18, 757.

STRATTON F. & RAWLINSON V.I.

Interaction between human serum complement and normal human red cells at low ionic strenght.

Nature (Lond.), 1965, 207, 305.

STRATTON F. & Coll.

Clinical dextran for acute episodes in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Lancet, 1958, I, 831.

STRUBING P.

Paroxysmale Haemoglobinurie.

Dtsch. Med. Wschr., 1882, 8, 1, 17.

TANAKA K.R. & VALENTINE W.N.

Fumarase activity of human leukocytes and erythrocytes.

Blood, 1961 a, 17, 328.

TANAKA K.R. a VALENTINE W.N.

Aconitase activity of human erythrocytes.

Acta Haemat., 1961 b, 26, 12.

TANAKA K.R. & Coll.

Studies on leukocyte and erythrocyte enzymes in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Clin. Res. 1960 a, 8, 132.

TANAKA K.R. & Coll.

Diseases or clinical conditions associated with low leukocyte alkaline phosphatase.

New Engl. J. Med., 1960 b, 262, 912.

THOMSON N.F.

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

S. Dakota J. Med. Pharm. 1963 (Nov.), 16, 19-29.

TOPP J.R. & HART G.D.

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : a review and report of an unusual case.

Canad. Med. Ass. J., 1961, 85, 1385.

TURPINI R. & BEDARIDA G.

Considerazioni su di un caso di anemia emoglobinurica tipo Marchiafava-Micheli.

Haematologica, 1959, 44, 619.

VACCARI F. & BALDINI E.

Ricerche sulla natura della lesione intrinseca dei globuli rossi nella emoglobinuria parossistica notturna (Malattia di Marchiafava-Micheli).

Minerva Med. (Torino), 1958, 49, 4136.

VANSLYCK E. & ABRAHAM J.P.

Studies on hemostatic function in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Amer. J. Med. Sci. 1963, 245, 563.

WAREMBOURG H. & Coll.

Maladie de Marchiafava-Micheli : A propos de deux cas.

Lille Med., 1966 (juin-Juillet), 11, 699-704.

WEINSTEIN R. & Coll.

Freeze-cleaning of red cell membrane in PNH.

Blood, 1967, vol. 30, n° 6, p. 785-791.

YACHNIN S.

Studies on hemolysis of red cells from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

J. Clin. Invest., 1964, 43, 1240.

YACHNIN S.

The hemolysis of red cells from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria by partially purified subcomponents of the third complement component.

J. Clin. Invest., 1965 a, 44, 1534.

YACHNIN S.

Role of properdin, O^o factor, polyinosinic acid and thrombin in the haemolysis of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria erythrocytes.

Nature (Lond.), 1965 b, 207, 536.

YACHNIN S.

Effect of ionic strength upon hemolysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria erythrocytes.

Proc. Soc. Exp. Biol., 1965 c, 120, 715 (N.Y.).

YACHNIN S. & GARDNER F.H.

pH dependent hemolytic systems. II. Serum factors involved in red cell lysis.

Blood, 1961 a, 17, 474.

YACHNIN S. & Coll.

pH dependent hemolytic systems. I. Their relationship to paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Blood, 1961, 17, 83.

YACHNIN S. & RUTHENBERG J.M.

The initiation and enhancement of human red cell lysis by activators of the first component of complement and by first component esterase ; studies using normal red cells and red cells from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

J. Clin. Invest., 1965 b, 44, 518.

YANG T' IEN-YING & Coll.

Differential diagnosis of aplastic anemia and paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.

Chin. Med. J., 1963, 82, 740.

+++++
+
+ TABLE DES MATIERES +
+
+
+++++

INTRODUCTION	page 1
OBSERVATIONS CLINIQUES	3
ETUDE CHIMIQUE ET DIAGNOSTIC	21
Etude chimique de la forme classique	21
Etude biologique	27
Autres formes cliniques	36
PHYSIOLOGIE ET PATHOGENIE	40
Hémolyse globulaire	40
Rapport avec les mécanismes de coagulation	48
Anomalies des globules blancs et des plaquettes	50
Signification de la pancytopenie et étiologie de l'HNP ...	52
THERAPEUTIQUE	55
Les transfusions	55
Diminution de l'activité des substances hémolytiques plasmatiques par certaines substances	57
Les corticoïdes	58
Les androgènes	59
La splénectomie	60
Traitement des complications	61
CONCLUSION	62
BIBLIOGRAPHIE	64

